CHEST / Edizione Italiana
ANNO VII / NUMERO 2 / APRILE-GIUGNO 2005

www.chestjournal.org

Periodico trimestrale Sped. in A.P. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST,
OFFICIAL PUBLICATION OF
THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

MIDIA Edizioni
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)

www.midiaonline.it

Edizione Italiana

CHEST

THE CARDIOPULMONARY
AND CRITICAL CARE JOURNAL

FOR PULMONOLOGISTS, CARDIOLOGISTS, CARDIOTHORACIC SURGEONS, CRITICAL CARE PHYSICIANS, AND RELATED SPECIALISTS

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione. **2. COMPOSIZIONI QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni erogazione contiene: Principio attivo: formoterolo fumarato 12 microgrammi. Per gli eccipienti: vedi sezione 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione pressurizzata per inalazione. Contiene come propellente HFA 134a - norflurano, non dannoso per l'ozono stratosferico. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con broncopneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica, con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo. Dal momento che il farmaco è dotato di una azione molto protratta nel tempo (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane è in grado di controllare quelle forme broncospastiche di frequente riscontro nelle broncopneumopatie croniche, sia di giorno che di notte. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La terapia è riservata agli adulti, compresi i pazienti anziani, ed ai bambini oltre i 6 anni di età. ***Terapia di mantenimento e profilassi:*** da uno a due spruzzi da 12 mcg (12-24 mcg) due volte al giorno. Se necessario possono essere assunti durante il giorno per il sollievo dai sintomi uno o due spruzzi aggiuntivi oltre a quelli prescritti per la terapia di mantenimento. Comunque se la necessità di spruzzi aggiuntivi è più che occasionale (per es. più di due giorni alla settimana) deve essere richiesto un ulteriore parere medico per rivedere la terapia, in quanto questo può significare che si sta verificando un peggioramento della malattia di base. ***Profilassi del broncospasmo da sforzo o prima di un'inevitabile esposizione ad allergene noto:*** deve essere inalato uno spruzzo da 12 mcg, con 15 minuti circa di anticipo. In pazienti con asma grave possono essere necessari due spruzzi da 12 mcg. **Istruzioni per l'uso.** Per l'utilizzo eseguire le seguenti operazioni. Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell'inalatore. Prova del funzionamento dell'inalatore: prima di impiegare l'inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell'aria per rilasciare una erogazione in modo da assicurarsi dell'effettivo funzionamento. Nell'uso seguire attentamente le seguenti istruzioni: 1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice, con il boccaglio dalla parte inferiore; 2) togliere la chiusura di protezione; 3) effettuare una espirazione completa e quindi collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse; 4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta. Terminata l'inspirazione trattenere il respiro il più a lungo possibile. Terminate le inalazioni, richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione. Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Tachiaritmie, blocco atrioventricolare di terzo grado, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, sindrome del QT lungo idiopatica o indotta da farmaci (intervallo QTc > di 0,44 secondi), ipertiroidismo severo. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedi sezione 4.6 "Gravidanza e allattamento"). Bambini di età inferiore ai 6 anni. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** ***Terapia antinfiammatoria.*** In generale, se viene richiesta una regolare terapia con β_2-agonisti, i pazienti asmatici dovrebbero ricevere una regolare terapia antinfiammatoria. Pertanto se viene raccomandata una terapia con ATIMOS si dovrebbe anche valutare la necessità di prescrivere, in aggiunta, una terapia antiinfiammatoria. Se i pazienti ricevono già tale terapia (a base di corticosteroidi inalatori od orali) questa dovrebbe essere continuata senza alcuna modifica, anche quando si manifesti un miglioramento dei sintomi. Qualora la sintomatologia persistesse o si rendesse necessario un aumento della dose di ATIMOS, vanno prese in considerazione la possibilità di un peggioramento della malattia di base e la necessità di rivedere la terapia. ***Malattie concomitanti.*** Deve essere posta particolare cautela, soprattutto per ciò che riguarda la dose di ATIMOS, nei pazienti che presentino in concomitanza le seguenti condizioni patologiche: cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ipertensione grave, aritmie cardiache, scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertrofia prostatica, glaucoma. A causa dell'effetto iperglicemizzante dei β_2-stimolanti, nei pazienti diabetici dovrebbero essere prescritti ulteriori controlli della glicemia. ***Ipokaliemia.*** La terapia con farmaci β_2-agonisti potenzialmente può provocare una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia e da trattamenti concomitanti. Si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio in queste particolari condizioni. ***Broncospasmo paradosso.*** Come per altre terapie inalatorie, si deve tenere presente la possibilità di insorgenza di broncospasmo paradosso. In questi casi la terapia deve essere immediatamente sospesa e deve essere istituita un'altra terapia. Si raccomanda di attenersi scrupolosamente alla posologia consigliata per evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali, soprattutto di tipo cardiovascolare. Questa specialità medicinale contiene una piccola quantità di etanolo (alcool), inferiore a 100 mg per dose. Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping: può determinare effetti dopanti e causare anche per dosi terapeutiche positività ai test anti-doping. Consentita sola somministrazione inalatoria per prevenzione e/o cura asma e asma da esercizio fisico. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** ATIMOS contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci. Farmaci come la chinidina, la diisopiramide, la procainamide, le fenotiazine, gli antistaminici e gli antidepressivi triciclici possono provocare un prolungamento dell'intervallo QT ed aumentare il rischio di aritmie ventricolari (vedi anche sezione 4.3 "Controindicazioni"). La somministrazione contemporanea di altri farmaci ad azione adrenergica non è raccomandabile, a causa della possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali cardiovascolari. La contemporanea somministrazione di ATIMOS a pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o con antidepressivi triciclici deve essere effettuata con cautela, perchè può risultare potenziata l'azione dei β_2-agonisti sul sistema cardiovascolare. Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare l'effetto ipokaliemizzante dei β_2-stimolanti. L'ipokaliemia indotta da β_2-stimolanti può aumentare la possibilità di insorgenza di aritmie cardiache nei pazienti trattati con digitalici (vedi anche sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego"). I beta-bloccanti possono diminuire o antagonizzare l'effetto di ATIMOS. Pertanto il farmaco non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente a farmaci beta-bloccanti (inclusi i colliri) se non in caso di effettiva necessità. **4.6 Gravidanza ed allattamento.** La sicurezza di ATIMOS durante la gravidanza e l'allattamento non è ancora stata stabilita. L'uso in gravidanza dovrebbe essere evitato per quanto possibile. Come per altri farmaci β_2-stimolanti, il formoterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. La sostanza tuttavia è stata ritrovata nel latte delle ratte trattate. Le madri che assumono ATIMOS non dovrebbero allattare. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Effetti indesiderati come il tremore o l'agitazione, qualora presenti, possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** ***Sistema muscolo scheletrico:*** rari: crampi muscolari, mialgia. ***Apparato cardiovascolare:*** occasionali: palpitazioni; rari: tachicardia. ***Sistema Nervoso Centrale e Periferico:*** occasionali: tremori, mal di testa; rari: agitazione, capogiri, ansia, nervosismo, insonnia. ***Apparato Respiratorio:*** occasionali: esacerbazioni dell'asma, dispnea, tosse; rari: broncospasmo paradosso. ***Irritazione locale:*** rari: irritazione del cavo orofaringeo. ***Altri:*** occasionali: stanchezza. In casi isolati si sono verificati: prurito, irritazione congiuntivale ed edema delle palpebre, disgeusia, esantema, nausea. **4.9 Sovradosaggio.** ***Sintomi.*** L'iperdosaggio da ATIMOS provoca sintomi tipici dei β_2-stimolanti quali nausea, vomito, mal di testa, tremori, sonnolenza, palpitazioni, tachicardia, aritmia ventricolare, ipotensione/ipertensione, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia. ***Trattamento.*** Terapia sintomatica o di supporto aspecifico. Ospedalizzazione nei casi più gravi. Può essere preso in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, tuttavia questo trattamento deve essere effettuato con estrema cautela, poichè l'impiego di una terapia con β_2-bloccanti comporta il rischio di provocare un episodio acuto d'asma. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori β_2-adrenergici; formoterolo fumarato. Codice ATC: R03AC13.** Il formoterolo è un potente agonista selettivo dei recettori β_2-adrenergici. Manifesta un pronunciato effetto broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva reversibile. Il formoterolo ha un inizio d'azione rapido (entro 1-3 minuti) ed il suo effetto broncodilatatore si protrae sino a 12 ore dall'assunzione. A dosi terapeutiche, effetti collaterali cardiovascolari insorgono solo occasionalmente. Il formoterolo riduce marcatamente la liberazione di istamina e di leucotrieni da mast-cellule polmonari umane sensibilizzate passivamente. Negli studi sperimentali sono state evidenziate anche proprietà antiinfiammatorie quali inibizione dell'edema ed accumulo delle cellule infiammatorie. Il preparato si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione e nel trattamento della broncocostrizione indotta da allergeni, in quella da sforzo o da freddo, da istamina o da metacolina. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** ***Assorbimento.*** Come riportato per altri farmaci somministrati per via inalatoria, il formoterolo per via inalatoria viene assorbito in misura ridotta attraverso il polmone, mentre in misura maggiore viene deglutito ed assorbito dal tratto gastrointestinale. Dosi orali fino a 300 microgrammi di formoterolo fumarato vengono rapidamente assorbite nel tratto gastrointestinale. La sostanza immodificata raggiunge il picco di concentrazione plasmatica tra 30 minuti ed 1 ora dopo la somministrazione. L'assorbimento di una dose orale attraverso il tratto gastrointestinale è del 65% o più. La farmacocinetica della sostanza attiva è di tipo lineare a dosi fino a 300 mcg per via orale. Somministrazioni orali ripetute di dosi fino a 160 mcg al giorno non hanno portato a fenomeni di accumulo nel plasma. Dopo inalazione di una dose singola di 120 mcg, il formoterolo viene rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima entro circa 10 minuti, dell'ordine dei picogrammi/ml. L'assorbimento è risultato lineare nel range di dosi di 12-96 mcg per via inalatoria. ***Distribuzione.*** Il formoterolo si lega alle singole proteine plasmatiche in una percentuale del 61-64% (per il 34% all'albumina) e non si osserva saturazione dei siti di legame nell'ambito delle concentrazioni raggiunte dopo somministrazione di dosi terapeutiche. ***Metabolismo.*** Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso un meccanismo di glucuronazione diretta della molecola, che dà origine ad un coniugato inattivo. Un altro meccanismo di eliminazione è quello della O-demetilazione seguito da glucuronazione. Il metabolismo avviene principalmente a livello epatico. ***Eliminazione.*** Dopo una singola somministrazione per via inalatoria, l'escrezione urinaria cumulativa aumenta linearmente con la dose nel range di 12-96 mcg; in media viene escreto l'8% ed il 25% della dose, come formoterolo invariato e formoterolo totale, rispettivamente. Dopo la somministrazione di una singola dose inalatoria di 120 mcg, è stata determinata una emivita di eliminazione terminale di 10 ore. Dopo somministrazione orale il 67% della dose è escreta nelle urine (principalmente in forma metabolizzata) ed il resto nelle feci. La clearance renale del formoterolo è di 150 ml/min. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Il formoterolo ha una ridotta tossicità acuta. Non è risultato mutageno nei test sperimentali, nè presenta alle dosi terapeutiche rischio carcinogenico nell'uomo. ATIMOS soluzione pressurizzata per inalazione ha presentato nell'animale una buona tollerabilità locale fino a dosi molto più elevate rispetto a quelle utilizzate in terapia. Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uomo, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente fino a due anni. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Etanolo anidro, Acido cloridrico 1N, HFA 134a (norflurano). **6.2 Incompatibilità.** Non note. **6.3 Periodo di validità.** La durata massima di validità è di 18 mesi, di cui: 15 mesi a temperatura compresa fra 2° C e 8° C (in frigorifero) ed ulteriori 3 mesi a temperatura non superiore ai 25° C. Tali periodi sono da intendersi per la specialità correttamente conservata e con confezionamento integro. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** ***Istruzioni per il grossista e il farmacista.*** Conservare a temperatura compresa fra 2° C e 8° C (in frigorifero). Non dispensare il farmaco oltre 15 mesi dalla data di fabbricazione. ***Istruzioni per il paziente.*** Conservare a temperatura non superiore ai 25° C ma non in frigorifero. Non utilizzare il farmaco dopo tre mesi dall'acquisto. Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato. Confezione interna: contenitore sotto pressione con tasto erogatore standard sufficiente per 100 o 120 inalazioni - ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 120 inalazioni - ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 100 inalazioni. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**. Si rimanda al paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione). **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma. **8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 120 inalazioni - AIC N. 035791060. ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 100 inalazioni - AIC N. 035791058. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE.** 16 Gennaio 2004. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** ***Tabella di appartenenza*** **DPR 309/90.** Non pertinente. ***Regime di dispensazione al pubblico.*** Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

CHEST THE CARDIOPULMONARY AND CRITICAL CARE JOURNAL

Official Publication of the American College of Chest Physicians

Publisher: Alvin Lever, MA, FCCP (Hon)
Executive Editor: Stephen J. Welch
Managing Editor: Jean Rice
Assistant Editor/Editor-in-Chief Office: Cynthia T. French, NP, MS (Worcester, MA)
Advertising and Production Manager: Patricia A. Micek

Circulation/Editorial Coordinator: Barbara J. Anderson
Editorial Coordinators: Laura Lipsey, Carla Miller

National Sales Representatives
The Walchli Tauber Group, Inc.
2225 Old Emmorton Road, Suite 201
Bel Air, MD 21015
Telephone: 443-512-8899
Fax: 443-512-8909
Gary Walchli: ext 102
Steve Tauber: ext 103

Future Sites for CHEST

CHEST—Annual International Scientific Assembly and the Clinical World Congress on Diseases of the Chest

CHEST 2005 Montreal, Quebec, Canada - October 29-November 3, 2005
CHEST 2006 Salt Lake City, UT - October 21-26, 2006
CHEST 2007 Chicago, IL - October 20-25, 2007
CHEST 2008 Miami Beach, FL - October 25-30, 2008
CHEST 2009 San Diego, CA - October 31 - Novembre 5, 2009

CHEST indice
Edizione Italiana
ANNO VII / NUMERO 2 / APRILE-GIUGNO, 2005

editoriale

studi clinici

studi clinici in critical care

review

la radiografia del mese

proposte accp

[midia] - Microsoft Internet Explorer
MIDIA
MONITOR
CHEST
Iscriviti per metterti alla prova con Il caso clinico della settimana
(tratto da ACCP-SEEK)
IL MAGO E LA LUNA

Edizione Italiana

ANNO VII / NUMERO 2 / APRILE-GIUGNO, 2005

Fumo di sigaretta, ridotta funzione polmonare e flogosi sistemica: *quo vadit?*

Il fumo di sigaretta è un noto fattore di rischio cardiovascolare.[1-4] Oltre a questo, recenti indagini epidemiologiche hanno evidenziato come il rischio cardiovascolare si presenti spesso in associazione a decremento della funzione respiratoria (VEMS).[5-8] Anche se i fattori patogenetici sottesi rimangono scarsamente noti, rimane ipotizzabile un ruolo per l'attivazione di processi flogistici a livello sistemico.

Un recente studio di Gan e coll.,[9] pubblicato in questo numero di CHEST *Edizione Italiana* (a pag. 42), affronta in chiave epidemiologica i complessi rapporti tra fumo di sigaretta, flogosi sistemica e ridotta funzione respiratoria. Sebbene questa indagine risenta di importanti problemi metodologici, gli autori giungono alla conclusione che il loro studio mette in evidenza un importante ruolo per il fumo di sigaretta e la ridotta funzione polmonare (VEMS) nei confronti della flogosi sistemica con rilevanti effetti di tipo additivo. Purtroppo, data la natura cross-sezionale della loro indagine, è impossibile tracciare un nesso di causalità e studi prospettici saranno necessari per chiarire i rapporti tra fumo di sigaretta, ridotta funzione polmonare e flogosi sistemica in relazione al rischio cardiovascolare. Ciò nondimeno, il quesito scientifico sollevato da Gan e coll.[9] rimane di importante valenza clinica.

Anche se è noto che declino del VEMS nella broncopatia cronica ostruttiva (BPCO) si accompagna implacabilmente alla progressione del danno flogistico a livello delle vie aeree e a livello sistemico,[10-12] occorre, tuttavia, ricordare che la causa di gran lunga più importante per la riduzione della VEMS nella BPCO rimane pur sempre il fumo di sigaretta che di per sé può contribuire ad una persistente flogosi loco-regionale causando e/o amplificando l'intensità della risposta infiammatoria che può a sua volta divenire sistemica.[13-16]

Il fumo di sigaretta contribuisce alla flogosi cronica a livello polmonare secondo diversi meccanismi; per esempio può attivare le cellule epiteliali che rivestono le vie aeree e i macrofagi alveolari determinandone la loro attivazione con conseguente liberazione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre, il fumo di sigaretta può determinare l'attivazione del complemento per via diretta, determinando in tal modo la generazione di mediatori pro-infiammatori anche con un meccanismo non cellulo-mediato. La liberazione di citochine pro-infiammatorie a livello del tessuto bronchiale è responsabile del successivo reclutamento e attivazione di diverse cellule infiammatorie presenti nei polmoni dei fumatori, principalmente leucociti neutrofili.[17-18] I leucociti neutrofili che si vanno man mano accumulando a livello bronchiale liberano proteasi ed ossidanti che per loro natura danneggiano le strutture di supporto dell'albero tracheobronchiale.[19,20] Esse stesse sono, inoltre, una ricca fonte di citochine, che possono agire sulle cellule epiteliali e sulle cellule mesenchimali del polmone contribuendo così alla cronicizzazione del processo flogistico e del danno tessutale che nel tempo va a compromettere la funzione respiratoria con riduzione del VEMS.

Pertanto, è fortemente plausibile che la presenza di uno stato flogistico fumo-correlato a livello delle vie aeree possa tracimare verso la circolazione sistemica. Lo stress infiammatorio è notoriamente esso stesso un fattore di rischio cardiovascolare[21] e il fumo di sigaretta può associarsi a marker di flogosi sistemica (es. IL-6) contribuendo a stabilire uno stato infiammatorio cronico responsabile dell'accelerazione del rischio degli eventi cardiovascolari nella BPCO. Pertanto, il fumo di sigaretta potrebbe risultare quale fattore di rischio cardiovascolare in virtù della sua capacità proinfiammatoria.

A tale proposito bisogna sottolineare che il fumo induce flogosi non solo attraverso l'attivazione di sistemi cellulari delle vie aeree, ma anche attraverso la modificazione/attivazione della funzione endoteliale con conseguente stimolazione del sistema emocoagulativo. Questa ipotesi, che non viene presa in considerazione nello studio di Gan e coll.,[9] è stata compendiata da numerosi studi sperimentali che dimostrano come il fumo di sigaretta determini un

elevato grado di attivazione endoteliale con relativa esaltata responsività del sistema emocoagulativo.[22-27] Pertanto si può ipotizzare che il fumo di sigaretta abbia un ruolo patogenetico nel danno cardiovascolare anche attraverso questa importante via di attivazione cellulare.

Valeria Asero[1], MD
Antonio Mistretta[2], MD
Annalisa Di Maria[1],
Riccardo Polosa[1], MD
Giuseppe Di Maria[1,2], MD, FCCP
Regent ACCP Capitolo Italiano
Catania

[1] Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Catania, U.O. di Clinica Pneumologica, Azienda Ospedali "Garibaldi, S. Luigi-Currò, Ascoli-Tomaselli", Catania.

[2] Dipartimento di Medicina Interna e Patologia Sistemica, Università di Catania.

BIBLIOGRAFIA

1 Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human cost of tobacco use. N Engl J Med 1994; 330:907-912.
2 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years'observations on male British doctors. Br Med J 1994; 309:901-911.
3 Landmark K, Abdelnoor M. Current smokers develop more posterior myocardial infarctions probably due to increased tendency to thrombosis. Scand Cardiovasc J 2000; 43(1):73-8.
4 Baglin T. Is smoking a risk factor for venous thromboembolism? Thromb Haemost 2002; 88:881-2.
5 Schunemann HJ, Dorn J, GRant BJ, et al. Pulmonary is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year golw-up of the Buffalo Health Study. Chest 2000; 118:656-664.
6 Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Piasley prospective population study. BMJ 1996; 313:711-715.
7 Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhytmia is related to pulmonary function: "men born in 1914", Malmo, Sweden. Circulation 2001; 103:3086-3091.
8 Friedman GD, Klatsky P, Siegelaub AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med 1976; 294:1071-1075.
9 Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. Chest. 2005;127:558-64.
10 Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. Am J Respir Care Med 2001; 164: 469-473.
11 Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data form the Third National Health and Nutrition Examination. Am J Med 2003; 114:758-762.
12 Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003; 107:1514-1519.
13 Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51:819-824.
14 US Surgeon-General. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Washington, DC: US Departments of Health and Human Services, 1984.
15 Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between sigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med 2003; 138:891-897.
16 Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. Am J Cardiol 2002; 89:1117-1119.
17 Jefferey PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax 1998; 53(2):129-136.
18 Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, et al, eds. Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill, 1997; 697-708.
19 Hauramaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. Requirement for macrophages elastase for cigarette smoke-induced emophysema in mice. Science 1997; 277(5334):2002-4.
20 MacNee W. Oxidant/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy. Novaetis Found Symp 2001; 234:169-85.
21 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-126.
22 Pittilo R.M., Bull. H.A., Gulati S. et al. Nicotine and cigarette smoking: effects on the ultrastructure of aortic endothelium. Int. J. Exp. Path. 1990; 71, 573-586.
23 Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II27-33.
24 Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? Blood Coagul Fibrinolysis 2000; 11(7):623-30.
25 Kalliakmanis A, Harisi M, Manolis EV, Deliolanis J, Sparos L. The acute effect of smoking a cigarette in ex vivo ADP platelet aggregation in habitual smokers. Haema 2000; 3(4):229-232.
26 Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and diseases. Blood 1990; 76(15):2024-2029.
27 Takahashi H, Ito S, Hanano M, Wada K, Niwano H, Seki Y, Shibata A. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. American Journal of Hematology 1992; 41:32-39.

studi clinici

Valutazione della magnitudo della risposta al broncodilatatore in bambini e in adolescenti con asma*

Maria Helena Bussamra, MD; Alberto Cukier, MD, FCCP; Rafael Stelmach, MD; Joaquim Carlos Rodrigues, MD

Obiettivo dello studio: **I criteri di risposta al broncodilatatore sono stati determinati negli adulti; tuttavia, l'applicabilità di tali criteri a bambini e adolescenti è limitata. Abbiamo misurato la funzione polmonare in pazienti asmatici per determinare la risposta al broncodilatatore.**
Disegno sperimentale: **Studio in doppio cieco.**
Setting: **Pazienti ambulatoriali dell'Unità di Pneumologia, Istituto di Criança e Centro di Cura e Ricerca dell'Asma, Ospedale Universitario, Facoltà di Medicina, Università di San Paolo.**
Pazienti: **Sessanta pazienti di età compresa fra 6 e 20 anni (mediana, 12 anni).**
Procedure: **Sono state effettuate la spirometria e la pletismografia prima e dopo inalazione in cieco del placebo e del broncodilatatore (400 µg di salbutamolo mediante inalatore dosimetrato).**
Misure e risultati: **Circa il 90% dei pazienti aveva asma da lieve a moderata persistente. Il FEV_1 medio basale era il 79,6% del valore teorico. La distribuzione delle variazioni dei differenti parametri di funzione polmonare è stata analizzata dopo inalazione del placebo. Il novantacinquesimo percentile è stato adottato come criterio per una significativa risposta al broncodilatatore. Dopo il test al broncodilatatore, i pazienti sono stati classificati sulla scorta del criterio derivato dall'inalazione del placebo e delle linee guida dell'American Thoracic Society. I parametri stabiliti come valori di cutoff erano di 265 ml, 14,2% e 10% di FEV_1 espresso come volume assoluto, percentuali confrontate con quella basale e con il valore teorico, rispettivamente; e 55% della conduttanza specifica della via aerea (sGaw) espressa come percentuale di confronto con quella basale. Sulla base dei dati spirometrici, 37 pazienti (61%) hanno avuto reversibilità dell'ostruzione, mentre 48 pazienti (80%) sono stati classificati come *responders* sulla scorta delle variazioni delle sGaw. Le classificazioni basate sulle variazioni del FEV_1 espresso come volume assoluto e come percentuale del valore teorico hanno mostrato una correlazione notevole con la classificazione internazionale.**
Conclusioni: **I valori di cutoff stabiliti per la valutazione della risposta al broncodilatatore nella popolazione attuale sono in accordo con quelli segnalati in letteratura. Le sGaw erano il parametro più sensibile per l'identificazione delle variazioni di calibro delle vie aeree.**
(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:5-10)

Parole chiave: asma; ostruzione bronchiale; risposta al broncodilatatore; bambini

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; $FEF_{25-75\%}$ = flusso espiratorio forzato misurato fra il 25% e il 75% di FVC; Raw = resistenze delle vie aeree; RV = volume residuo; sGaw = conduttanza specifica delle vie aeree; TLC = capacità polmonare totale

I broncodilatatori sono somministrati ordinariamente nei laboratori di funzione polmonare per determinare sia che un disturbo ventilatorio ostruttivo sia reversibile sia se un individuo normale mostri una

*Dalla Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança (Dott. Bussamra e Rodrigues), University of São Paulo Medical School; Pulmonary Division (Dott. Cukier e Stelmach), Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.
Manoscritto ricevuto il 13 febbraio 2004; revisione accettata il 30 agosto 2004.

Corrispondenza: Maria Helena Bussamra, MD, Rua Girassol, 464 ap52 São Paulo, SP, Brazil; CEP 05433001; e-mail: nena.ferreira@uol.com.br
(CHEST 2005; 127:530-535)

significativa risposta al farmaco.[1] La reversibilità dell'ostruzione bronchiale è uno dei criteri per la diagnosi di asma[2] e molti studi clinici hanno usato tale parametro come criterio per la selezione di pazienti asmatici. Negli adulti, il FEV_1 è il migliore singolo parametro spirometrico per la valutazione delle alterazioni del grado di ostruzione bronchiale.[3] La misura delle variabili pletismografiche come parte di una prova al broncodilatatore può fornire informazioni supplementari in gruppi selezionati di pazienti.[4,5] In pratica, alterazioni nella resistenza e nella conduttanza sono apparentemente più sensibili della spirometria nella descrizione dei cambiamenti di calibro delle vie aeree.[6,7] A seconda della situazione clinica, l'esecuzione di entrambe le prove è suggerita.

La determinazione del valore di cutoff (es. il livello a cui la risposta del broncodilatatore può essere considerata positiva) è arbitraria. Tuttavia, poiché le variazioni nei parametri di funzione polmonare sono state trovate essere continue e unimodali, una risposta positiva può essere determinata somministrando un placebo a individui con ostruzione delle vie aeree. Sulla base di queste informazioni, può essere calcolato il limite superiore dell'intervallo di confidenza ed i valori sopra questo limite possono essere considerati indicare un vero miglioramento funzionale dopo broncodilatatore.[8]

I criteri attualmente usati per la classificazione della risposta al broncodilatatore sono stati determinati nelle popolazioni di adulti. Tuttavia, dati riguardanti misure obiettive per la determinazione della risposta al broncodilatatore in bambini sono limitati o assenti a seconda di quali parametri funzionali sono studiati. In considerazione dell'importanza e della rilevanza di esaminare la risposta al broncodilatatore in pazienti con asma, il presente studio è stato effettuato con i seguenti obiettivi specifici: (1) stabilire un cutoff per le variazioni nei parametri spirometrici che indichi una risposta positiva al broncodilatatore in bambini ed in adolescenti con l'asma e (2) confrontare il criterio della risposta al broncodilatatore ottenuto per questa popolazione con quello standardizzato dall'American Thoracic Society (ATS).

Tabella 1—*Caratteristiche delle Popolazione**

Caratteristiche	Data
Età, anni	
Range	6–20 incompleto
Mediana	12
Sesso	
Femmine	31 (51,7)
Maschi	29 (48,3)
Dell'asma	
Lieve intermittente	2 (3,3)
Lieve persistente	13 (21,7)
Moderata persistente	42 (70)
Severa persistente	3 (5)
Farmaci continui	
Corticosteroidi inalatori	42 (82)
LABA (ß-agonisti Long-acting)	15 (25)

*I dati sono presentati come N. o N. (%); n = 60.

Materiali e Metodi

Sessanta pazienti con una diagnosi clinica di asma[9] seguiti presso l'Unità di Pneumologia, Istituto di Criança e Centro di Cura e Ricerca dell'Asma, Ospedale Universitario, Facoltà di Medicina, Università di San Paolo, hanno partecipato allo studio. La Tabella 1 riassume le caratteristiche cliniche dei pazienti. La gravità dell'asma è stata classificata secondo l'International Consensus on the Diagnosis and Management of Asthma.[2,9] I test di funzione respiratoria sono stati effettuati come parte della valutazione ambulatoriale routinaria e i broncodilatatori sono stati sospesi almeno 12 h prima dell'esame. I pazienti che non avevano mai effettuato una spirometria sono stati istruiti a effettuare correttamente la prova definitiva in una data successiva. Criteri di esclusione erano il sospetto o la conferma di qualunque altra malattia basale o complicazioni, come pure riacutizzazioni di asma nelle 4 settimane prima della valutazione e una esecuzione inadeguata della manovra di FVC. Tutti i pazienti vivevano nell'area urbana di San Paolo ed erano non fumatori. Non abbiamo informazioni sull'esposizione al fumo di tabacco. Anche se i pazienti provenivano da famiglie a basso reddito, avevano altezza e peso nel range di normalità. Studi precedenti[22,24] circa la condizione nutrizionale dei nostri pazienti hanno mostrato lieve deficit di sviluppo soltanto in pazienti con fibrosi cistica.

I test funzionali respiratori sono stati effettuati sempre di mattina dallo stesso esaminatore che ha seguito le raccomandazioni internazionali.[10,11] Sono stati usati uno spirometro a campana (GS; Warren Collins; Braintree, MA) e un pletismografo (BP/plus; Warren Collins). I risultati sono riportati come valori assoluti e come percentuale dei valori previsti per altezza, sesso ed età sulla scorta delle equazioni di Polgar e Promadhat[12] e Polgar e Weng.[13]

L'esame è stato effettuato in tre momenti: in condizioni basali, 10 minuti dopo somministrazione di placebo ed ancora 15 minuti dopo un'inalazione spray di 400 µg di salbutamolo (Aerolin; GlaxoWellcome Sa; Aranda de Duero, Spagna) somministrata con l'aiuto di un distanziatore (Aerochamber; Trudell Medical International; London, ON, Canada). La somministrazione del placebo è consistita nella stessa procedura di inalazione, ma il contenitore del farmaco è stato chiuso con un film di materia plastica e quindi non vi era erogazione di farmaco al paziente. La distribuzione delle variazioni dei parametri funzionali dopo somministrazione del placebo è stata analizzata calcolando la media, la deviazione standard ed i percentili per ogni parametro. Le variazioni di FEV_1 espresse come percentuale rispetto al valore basale e la percentuale dei valori teorici erano calcolati usando rispettivamente le formule: (FEV dopo placebo - FEV_1 prima del placebo) ÷ FEV_1 prima del placebo e (FEV dopo placebo - FEV_1 prima del placebo) ÷ FEV_1 in % del predetto. Il test di Wilcoxon è stato usato per confrontare le variazioni dopo placebo fra differenti gruppi di età.[14] I pazienti sono stati classificati secondo la gravità di asma come lievi (lievi intermittenti più lievi persistenti), moderati e severi. Il test esatto di Fisher è stato usato per confrontare le variazioni dopo placebo fra i due gruppi.[14] Per determinare l'influenza dell'età e la severità di

asma sulla risposta al broncodilatatore, è stata effettuata l'analisi multivariata di misure ripetute;[15] un $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

L'accordo fra il criterio di risposta al broncodilatatore secondo l'ATS e il criterio ottenuto nel presente studio è stato determinato con il test di McNemar ($p < 0,05$ indica l'assenza di accordo) e con il κ index.[14] Il comitato etico dell'Ospedale Universitario, Scuola Medica dell'Università di São Paulo ha approvato lo studio e i pazienti o le persone responsabili del paziente hanno firmato un libero consenso informato per partecipare allo studio.

Risultati

Soltanto i seguenti parametri funzionali considerati di interesse per l'interpretazione della risposta del broncodilatatore sono stati analizzati: FVC, FEV_1, flusso espiratorio forzato fra il 25% e il 75% di FVC ($FEF_{25\text{-}75\%}$), conduttanza specifica delle vie aeree (sGaw), resistenze delle vie aeree (Raw) e volume residuo (RV). I risultati delle analisi funzionali polmonari effettuate in condizioni basali, dopo broncodilatatore e dopo placebo e la distribuzione nelle variazioni (Δ) di questi parametri dopo somministrazione di placebo sono indicati nelle Tabelle 2, 3. Secondo il parametro funzionale polmonare, il novantacinquesimo o quinto percentile sono stati usati come rispettivo valore di cutoff, indicante una risposta positiva al broncodilatatore. I valori stabiliti come valori di cutoff erano di 265 mL, del 14,2% e 10% di FEV_1 espresso come volume assoluto, percentuali paragonate a quella basale e, rispettivamente, al valore teorico; e 55% della conduttanza specifica delle vie aeree (sGaw) espressa come percentuale di confronto a quella basale. Le variazioni di $FEF_{25\text{-}75\%}$ osservate non hanno mostrato una distribuzione normale, alterando così la stessa interpretazione usata per la variazione degli altri parametri.

Tabella 2—*Risultati dei tests di funzione respiratoria eseguiti in condizioni basali, e dopo placebo e somministrazione di broncodilatatore*

Parameteri*	Condizione	Media	DS
FVC % teorico	Base	102,8	17,5
	Placebo	100,6	21,2
	BD	104,9	18,3
FEV_1 % teorico	Base	79,6	18,3
	Placebo	80,3	17,5
	BD	92,0	16,8
FEV_1/FVC	Base	74,3	10,9
	Placebo	75,6	10,5
	BD	84,7	8,8
$FEF_{25–75\%}$ % teorico	Base	55,9	26,0
	Placebo	57,8	24,0
	BD	82,2	26,7
TLC	Base	122,8	20,5
	Placebo	121,3	20,4
	BD	121,1	19,9
RV	Base	203,7	62,9
	Placebo	207,4	62,8
	BD	194,7	62,9
RV/TLC	Base	36,2	7,3
	Placebo	37,0	7,7
	BD	34,6	8,1
Raw	Base	3,6	1,6
	Placebo	3,3	1,4
	BD	1,8	0,6
sGaw	Base	0,11	0,06
	Placebo	0,12	0,05
	BD	0,23	0,07

*I parametri sono espressi come % del teorico,[12,13] eccetto che per FEV_1/FVC.

Tabella 3—*Variazione dei parametri di funzione respiratoria dopo placebo in paragone ai valori basali*

Variazione	Media (DS)	95° Percentile	5° Percentile
Δ FEV_1, mL	13 (155)	265	
Δ FEV_1*	1,5 (8,7)	14,2	
Δ FEV_1†	0,6 (5,9)	10,3	
Δ FVC, mL	– 19,8 (113)	165	
Δ FVC*	– 0,5 (4,9)	7,8	
Δ $FEF_{25–75\%}$*	11 (47,3)	63	
Δ sGaw*	10 (23,2)	55	
Δ RV, mL	7,5		– 400
Δ RV*	2,5 (19,4)		– 22,3
Δ Raw*	– 7,5 (16,9)		– 34,6

*Variazione di percentuale comparata al basale.
†Variazione di percentuale comparata al valore teorico.

Tabella 4—*Distribuzione dei pazienti asmatici nella risposta broncodilatatrice, comparando il criterio ATS col criterio ottenuto nel presente studio**

Variazione	Non Corrisponde al Criterio ATS	Corrisponde al Criterio ATS	Totale	κ
Δ FEV_1, mL				
≤ 265	20 (33,3)	6 (10)	26 (43,3)	0,658
> 265	4 (6,67)	30 (50)	34 (56,7)	
Δ FEV_1†				
≤ 14,2	24 (40)	5 (8,3)	29 (48,3)	§
> 14,2	0 (0)	31 (51,7)	31 (51,7)	
Δ FEV_1‡				
≤ 10,3	19 (31,7)	4 (6,7)	23 (38,3)	0,685
> 10,3	5 (8,3)	32 (53,3)	37 (61,7)	
Δ sGaw†				
≤ 55	10 (16,7)	2 (3,33)	12 (20)	§
> 55	14 (23,3)	34 (56,7)	48 (80)	
Δ Raw†				
≥ – 34,6	10 (16,7)	3 (5)	13 (21,7)	§
< – 34,6	14 (23,3)	33 (55)	47 (78,3)	

*I dati sono presentati come N. o N. (%); n = 60.
†Variazione di percentuale comparata al basale.
‡Variazione di percentuale comparata al valore teorico.
§$p < 0,05$, test di McNemar.

Il comportamento dei parametri di funzione polmonare dopo somministrazione del broncodilatatore è indicato in Tabella 4. Trentasei pazienti (60%) hanno avuto una risposta positiva applicando il criterio stabilito dall'ATS[10] per la classificazione delle risposte al broncodilatatore, es. un aumento in FEV_1 o FVC di 200 ml e 12% in confronto al valore di base. Nessun aumento isolato o significativo in FVC è stato osservato, es. tutti i pazienti con una significativa risposta al broncodilatatore hanno potuto essere identificati considerando soltanto le alterazioni del FEV_1. Quarantotto pazienti (80%) hanno mostrato le variazioni nelle sGaw > 55% e così sono stati classificati come responders al broncodilatatore. Le variazioni in FVC, $FEF_{25-75\%}$ e RV erano inadatte ed inadeguati per la classificazione del paziente.

Discussione

In questa popolazione di giovani asmatici, la distribuzione delle variazioni dei parametri di funzione polmonare è stata determinata dopo inalazione di placebo. Il novantacinquesimo percentile è stato adottato come valore di cutoff, indicante una risposta positiva al broncodilatatore. I parametri stabiliti come i valori di cutoff erano di 265 mL, 14,2% e 10% di FEV_1 espresso come volume assoluto, percentuale rispetto al valore basale e rispettivamente percentuale dei valori teorici, e sGaw del 55% espressa come percentuale rispetto al valore basale.

Dati riguardanti la spontanea variabilità funzionale fra i bambini sono limitati e qualsiasi cutoff scelto per distinguere variazioni "normali" da "anormali" è arbitrario. La determinazione empirica delle distribuzioni di percentile consente clinicamente una più utile e adatta interpretazione in termini di valutazione funzionale dei bambini o degli adolescenti in fase di crescita.[16] La inalazione di placebo da parte della popolazione studiata ha consentito la determinazione della variabilità prevista nei differenti parametri funzionali analizzati. Tranne che per $FEF_{25-75\%}$, tutti i parametri hanno mostrato nella distribuzione una variazione normale e unimodale quando si stabilisce il novantacinquesimo o quinto percentile come cutoff.

Soltanto pazienti asmatici sono stati inclusi nel presente studio e tutti i soggetti hanno partecipato in sequenza alla fase del broncodilatatore e del placebo. Nel loro classico studio, Sourk e Nugent[17] hanno analizzato i dati simili ottenuti in 79 adulti, ma soltanto 42 pazienti avevano inalato il placebo e questo sottogruppo includeva non soltanto asmatici ma anche pazienti con BPCO, fumatori e individui con tosse cronica. A tale riguardo, non sembra adeguato applicare un criterio di risposta al broncodilatatore, stabilito in base ai risultati delle analisi funzionali polmonari ottenute per pazienti con BPCO, a pazienti con asma.[18] Analogamente bambini e adolescenti con asma possono mostrare una più grande risposta al broncodilatatore che non gli adulti asmatici semplicemente a causa del tempo di evoluzione della malattia. La durata dell'asma è collegata al grado di limitazione del flusso d'aria e alla sua reversibilità,[19] ed istituzione precoce del trattamento antiinfiammatorio impedisce questa alterazione irreversibile della funzione polmonare.[20]

La casistica attuale è consistita pricipalmente in pazienti con asma persistente moderata (75%). Questo rilievo può essere spiegato dal fatto che l'ospedale rappresenta un centro di riferimento per casi gravi di malattia respiratoria. La probabilità di una risposta positiva al broncodilatatore è più alta in questi pazienti[21] perché essi mostrano i segni funzionali dell'ostruzione. Tuttavia, l'infiammazione potrebbe contribuire fortemente all'ostruzione delle vie respiratorie, circostanza che non è esclusivamente resa reversibile tramite l'azione dei broncodilatatori.[22]

Non è stato possibile confermare o escludere l'ipotesi che la gravità della malattia potrebbe interferire con il cutoff stabilito per una risposta significativa al broncodilatatore perché soltanto 15 pazienti sono stati classificati come asmatici lievi (intermittento e persistenti). Le possibili differenze correlate all'età nelle variazioni dei parametri studiati non sono state osservate quando i pazienti sono stati classificati secondo un'età > 12 anni o < 12 anni, valore che corrisponde all'età mediana della popolazione studiata.

I valori di cutoff del FEV_1 ottenuti sono simili a quelli segnalati in letteratura.[10,17,23] Il cutoff per la percentuale del predetto di ΔFEV_1 era del 6,8% nei bambini > 12 anni, in accordo con i valori proposti da Pereira[24] per i pazienti brasiliani adulti con malattia ostruttiva. L'accordo fra i criteri ottenuti e quelli proposti dall'ATS è stato osservato quando la risposta al broncodilatatore è stata stabilita in base alle variazioni di FEV_1 espresso come volume assoluto e percentuale del valore previsto, come dimostrato dagli indici κ relativamente alti (> 0,60). Malgrado l'accordo fra i criteri, differenze concettuali o metodologiche dovrebbero essere considerate. L'applicazione routinaria dei criteri ATS potrebbe condurre a una classificazione inadeguata dei pazienti con caratteristiche particolari, quali i bambini asmatici.

Controversie continuano ad esistere per quanto riguarda il cutoff che indica una positiva risposta al broncodilatatore, in parte perché non esiste nessun consenso su come dovrebbe essere espressa la risposta al broncodilatatore.[25] Un modo per segnalare le variazioni di FEV_1 è rispetto al valore previsto:

(FEV_1 postbroncodilatatore - FEV_1 prebroncodilatatore)/FEV_1 teorico.[24] Questo indice ha il vantaggio di essere indipendente dal grado dell'ostruzione iniziale e la risposta è corretta per altezza, età e sesso del paziente.[8,26,27] Adottando un aumento nella percentuale del teorico di FEV_1 come criterio di risposta al broncodilatatore ($\Delta > 10,3\%$), potevamo identificare 37 pazienti con una risposta significativa rispetto ad un massimo di 34 pazienti quando è stato considerato l'aumento nel volume assoluto (> 265 mL). L'aumento nella percentuale del teorico di FEV_1 è probabilmente il modo migliore per esprimere questa risposta nei bambini, oltre che presentare la riproducibilità migliore nelle prove sequenziali effettuate sullo stesso patiente.[28]

La misura delle variazioni di FVC non ha apportato alcun vantaggio supplementare rispetto ai criteri basati su FEV_1. La FVC è uno strumento utile quando si valutano pazienti con ostruzione severa[24] o pazienti con disturbi ventilatori ostruttivi lievi al di sotto delle condizioni basali.

Le variazioni di $FEF_{25-75\%}$ dopo inalazione di placebo non hanno avuto una distribuzione normale, come anche osservato da Sourk e Nugent.[17] Infatti, l'idoneità di questo parametro come criterio di risposta al broncodilatatore è discutibile e l'ATS[10] non ne suggerisce l'uso.

In condizioni basali, i pazienti studiati hanno avuto segni medi di intrappolamento dell'aria così come determinato dalla pletismografia, anche se la spirometria ha dimostrato soltanto ostruzione lieve. Questo rilievo è relativo alla prognosi dei pazienti, perché la persistenza dell'ostruzione bronchiale si crede essere associata con una riduzione del ritorno elastico del polmone, con conseguente intrappolamento cronico dell'aria e iperinflazione polmonare.[19,29,30]

Nel presente studio, la valutazione della risposta al broncodilatatore non ha rivelato, in media, nessuna modifica nella capacità polmonare totale (TLC) o RV. Soltanto studi longitudinali di lunga durata dimostreranno se la riduzione della ritrazione elastica e l'aumento nella capacità funzionale residua sono provvisori o rappresentano i primi segni delle lesioni strutturali. La misura del volume polmonare potrebbe identificare pazienti con una prognosi compromessa per i quali sia il trattamento con broncodilatatore che quello con antiinfiammatorio dovrebbe essere ottimizzato.

I pazienti di questo studio hanno mostrato, in media, i valori iniziali di conduttanza compatibili con l'ostruzione delle vie aeree (0,11 L/s/cm H_2O/L). Il cutoff definito come risposta significativa è stato aumentato del 55% rispetto al valore iniziale e questo aumento era molto superiore a quelli segnalati in letteratura in cui variazioni dal 30 al 40% sono già state considerate come significative.[6,9,31,32] Questa differenza nei criteri di risposta al broncodilatatore potrebbe essere spiegata da una ampia variabilità di questo parametro nella popolazione studiata dovuta a sue caratteristiche particolari. Anche quando si stabilisce una variazione nella conduttanza superiore del 55%, 48 pazienti (80%) sono stati classificati come *responder* indicando che questo parametro funzionale è un indice sensibile per la valutazione della risposta al broncodilatatore.

Conclusioni

Il confronto dei criteri di risposta al broncodilatatore ottenuti in questo studio con i criteri internazionali correnti ha dimostrato l'accordo per le variazioni nel FEV_1 espresso come valore assoluto e percentuale dei valori teorici. La pletismografia era il test più sensibile per l'identificazione dei cambiamenti di calibro delle vie aeree. Nel valutare una popolazione con caratteristiche particolari, quali bambini esclusivamente asmatici, la preferenza dovrebbe essere data ad un criterio di risposta derivato dal gruppo dei pazienti di per se stesso.

Bibliografia

1 Wanger J. Pulmonary function testing: a practical approach. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins, 1996; 1–76
2 National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global strategy for asthma management and prevention: revised workshop report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000
3 Enright PL, Lebowitz MD, Cockroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(Suppl):S9–S18
4 Gimeno F, Postma DS, Altena R. Plethysmographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with emphysema. Chest 1993; 104:467–470
5 Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. Chest 2002; 121:1042–1050
6 Morice AH, Waterhouse JC, Peers EM, et al. Use of whole body plethysmography to compare bronchodilator inhaler efficacy. Respiration 1998; 65:120–124
7 Ruppel GL. Manual of pulmonary function testing. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby, 1998; 27–68
8 Brand PLP, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease: The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. Thorax 1992; 47:429–436
9 National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: National Asthma Education and Prevention Program; highlights of the expert panel report II. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997
10 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107–1136

11 American Association for Respiratory Care. AARC clinical practice guideline: body plethysmography. Respir Care 1994; 39:1184–1190
12 Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia, PA: Saunders, 1971
13 Polgar G, Weng T. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. Am Rev Respir Dis 1979; 120:625–695
14 Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 2nd ed. Boston, MA: PWS Publishers, 1986
15 Timm NH. Multivariate analysis with applications in education and psychology. Monterrey, CA: Brooks/Cole Publishing Company, 1975
16 Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity: ATS Workshop on Lung Volume Measurements; Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1995; 8:492–506
17 Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. Am Rev Respir Dis 1983; 128:153–157
18 Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Chest 2000;117(Suppl):251S–260S
19 Cassino C, Berger KI, Goldring RM, et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1423–1428
20 Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:169–174
21 Harf A. How to express the reversibility of bronchial obstruction? Eur Respir J 1992; 5:919–920
22 Pereira CAC, Solé D. II. Consenso brasileiro no manejo da asma. J Pneumol 1998; 24:171–276
23 Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short-term variability in FEV_1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. Thorax 1987; 42:487–490
24 Pereira CAC. I. Consenso brasileiro sobre espirometria. J Pneumol 1996; 22:105–164
25 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144:1202–1218
26 Weir DC, Burge PS. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway caliber. Thorax 1991; 46:43–45
27 Ouksel H, Meslier N, Badatcheff-Coat A. Influence of predicted FEV_1 on bronchodilator response in asthmatic patients. Respiration 2003; 70:54–59
28 Dompeling E, van Schaych CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV_1. Eur Respir J 1992; 25:975–981
29 Kraemer R, Meister B, Schaad UB, et al. Reversibility of lung function abnormalities in children with perennial asthma. J Pediatr 1983; 102:347–350
30 Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel S, et al. Pathophysiology of severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 1033–1042
31 Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. Bronchodilator response in 3–6.5 years old healthy and stable asthmatic children. Eur Respir J 1998; 12:438–443
32 Van Noord JA, Smeets J, Clément J, et al. Assessment of reversibility of airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:551–554

Ipercapnia diurna in pazienti adulti con OSAS in Francia, prima dell'inizio della terapia con CPAP nasale notturno*

Jean-Pierre Laaban, MD, FCCP; Edmond Chailleux, MD; per il Gruppo di osservazione dell'ANTADIR

Contesto: **L'ipercapnia diurna nei pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) ha una prevalenza altamente variabile negli studi pubblicati e si pensa essere la conseguenza di una patologia associata come la BPCO oppure l'obesità grave.**
Obbiettivi dello studio: **Valutare la prevalenza di ipercapnia diurna prima di iniziare terapia con CPAP in un vasto numero di soggetti adulti affetti da OSAS, senza BPCO associata, e con un ampio range di indice di massa corporea (BMI), e di valutare la relazione tra ipercapnia diurna ed il grado di gravità dell'obesità e dei disturbi della funzionalità polmonare legati all'obesità.**
Disegno dello studio: **Analisi retrospettiva di dati raccolti prospettivamente.**
Metodi: **È stato usato il database dell'osservatorio di una rete nazionale no-profit per il trattamento domiciliare di pazienti con insufficienza respiratoria cronica (ANTADIR - Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique). I dati raccolti sono stati età, indice apnee-ipopnee, BMI, FEV_1, CV e valori emogasanalitici. Sono stati inclusi 1141 pazienti adulti con OSAS trattati in Francia con CPAP nasale notturna, con valori di $FEV_1 \geq 80\%$, $FEV_1/CV \geq 70\%$ e con assenza di patologie respiratorie restrittive a meno che non associate all'obesità.**
Risultati: **La prevalenza di ipercapnia durante il giorno ($PaCO_2 \geq 45$ mmHg) prima di iniziare la CPAP era dell'11% della popolazione in studio (126 su 1141 pazienti). La prevalenza di ipercapnia durante il giorno era del 7,2% (27 su 377 pazienti) nei pazienti non obesi (BMI < 30), del 9,8% (58 su 590 pazienti) nei pazienti con obesità leggera o moderata (BMI tra 30 e 40) e del 23,6% (41 su 174 pazienti) nei pazienti con obesità grave (BMI > 40). I pazienti con ipercapnia durante il giorno avevano valori di BMI significativamente più alti e valori significativamente più bassi di CV, FEV_1 e PaO_2 rispetto ai pazienti normocapnici. L'analisi di regressione multipla ha evidenziato che la $PaCO_2$, il BMI e la CV o il FEV_1 erano i migliori predittori di ipercapnia, ma tali variabili giustificavano soltanto il 9% della variabilità nei livelli di $PaCO_2$.**
Conclusioni: **L'ipercapnia diurna è stata osservata in > 10 su 10 pazienti con OSAS, senza BPCO e che necessitavano terapia con CPAP, ed era legata al grado di gravità dell'obesità e ai disturbi della funzione polmonare legati all'obesità. Comunque, altri meccanismi diversi dall'obesità sono probabilmente coinvolti nella patogenesi dell'ipercapnia diurna nell'OSAS.**
(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:11-16)

Parole chiave: ipoventilazione alveolare; biossido di carbonio; ipercapnia; obesità; sindrome da obesità-ipoventilazione; sindrome di Pickwick; insufficienza respiratoria; sindrome delle sleep apnee

Abbreviazioni: AHI = indice apnea-ipopnea; ANTADIR = uguale; BMI = indice di massa corporea; CPAP = pressione continua positiva delle vie aeree; NS = non significativo; OSAS = sindrome delle apnee ostruttive del sonno; CV = capacità vitale

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) può essere associata ad ipoventilazione alveolare durante il giorno e ipercapnia. La prevalenza di ipercapnia diurna in pazienti affetti da OSAS varia ampiamente dal 12% al 43% negli studi pubblicati.[1-4] La prevalenza di ipercapnia durante il giorno aumenta in particolare quando l'OSAS è associata alla BPCO,[3,4] oppure quando l'OSAS è associata a grave obesità.[5] Perciò, alcuni autori[6] hanno concluso che non c'è un collegamento diretto tra apnee del sonno ed ipercapnia diurna, e che l'ipercapnia durante il giorno che si osserva in pazienti con OSAS è una complicazione di una patologia associata come BPCO o obesità grave. Tuttavia, i risultati di questi studi potrebbero essere contestati per il relativo basso numero di pazienti incluso,[1,2,5] oppure per un errato reclutamento con l'inclusione di un alto numero di pazienti affetti da BPCO[3,4] o grave obesità.[5] È

stato inoltre dimostrato che la scomparsa di episodi di sleep apnea, che si ottiene tramite l'uso di terapia con una pressione delle vie aeree positiva continua (CPAP), può indurre una regressione nella ipercapnia diurna, e questo è un elemento a favore di un collegamento diretto tra sleep apnea e ipercapnia diurna.[7] Lo scopo di questo studio è stato di valutare la prevalenza di ipercapnia diurna prima di iniziare la terapia con CPAP in un vasto numero di soggetti adulti affetti da OSAS, senza BPCO associata, e con un ampio range di indice di massa corporea (BMI), e di valutare la relazione tra ipercapnia diurna ed il grado di severità dell'obesità e dei disturbi della funzionalità polmonare legati all'obesità.

Materiali e Metodi

Abbiamo usato il database dell'osservatorio di una rete nazionale no-profit per il trattamento domiciliare di pazienti con insufficienza respiratoria cronica (ANTADIR - l'Associazione Nazionale per il Trattamento a Domicilio dell'Insufficienza Respiratoria, nata in Francia negli anni 70 come una rete no-profit per il trattamento domiciliare di pazienti con insufficienza respiratoria cronica). Il trattamento domiciliare di pazienti con OSAS è iniziato nel 1985. ANTADIR ha raccolto in un registro i dati clinici sui pazienti trattati dal 1984. All'inizio del trattamento, venivano raccolti i dati dei pazienti mediante il modulo di sicurezza sociale che i medici che lo prescrivono devono compilare, contenente l'età, il sesso, l'altezza, il peso e l'eziologia della patologia cronica respiratoria che necessita trattamento domiciliare. Nei pazienti con OSAS è stato calcolato l'indice apnee-ipopnee (AHI). Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica, ma non in quelli con OSAS, sono stati valutati il FEV_1, la capacità vitale (CV) e i valori emogasanalitici in aria ambiente. Tuttavia, alcuni pneumologi che prescrivono trattamenti domiciliari per pazienti con OSAS nella rete ANTADIR solitamente eseguono test di funzionalità respiratoria ed emogasanalitici anche in tali pazienti. La registrazione anonima dei pazienti è stata approvata dalla commissione etica nazionale.

Pazienti

I criteri d'inclusione erano i seguenti: 1) pazienti con OSAS con necessità di trattamento domiciliare con CPAP nasale, il cui il volume espiratorio massimo al secondo (FEV_1), la capacità vitale (CV) e i valori emogasanalitici erano rilevati prima di iniziare la terapia con CPAP; 2) dati dei pazienti raccolti dal registro ANTADIR dal 1 gennaio 1985 fino al 1 gennaio 2000; 3) AHI ≥ 10/h;[8] 4) età ≥ 18 anni; 5) assenza di malattie respiratorie di tipo restrittivo, oltre a quelle collegate all'obesità, come fibrosi, esiti di TBC, malattie della parete toracica e disordini neuromuscolari; 6) rapporto FEV_1/CV ≥ 70%; perciò sono stati esclusi i pazienti con una BPCO associata e con un rapporto FEV_1/CV < 70%;[9] 7) FEV_1 ≥ 80% rispetto ai valori predetti normali europei; abbiamo perciò escluso i pazienti con grave patologia restrittiva in quanto essi potevano avere ipercapnia di per sé.

*Dall'Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique, Paris, France.
Manoscritto ricevuto il 26 novembre 2003; revisione accettata il 15 luglio 2004.

Corrispondenza: Jean-Pierre Laaban, MD, Department of Pneumology, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France; e-mail: j-pierre.laaban@htd.ap-hop-paris.fr
(CHEST 2005; 127:710-715)

Analisi statistica

L'ipercapnia durante il giorno è stata definita come un valore di $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg. Questo valore soglia è stato scelto perché l'ipoventilazione cronica alveolare durante il giorno è solitamente definita come un valore di $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg.[6,10] Le caratteristiche antropometriche, polisonnografiche e funzionali dei pazienti con ipercapnia durante il giorno ($PaCO_2$ ≥ 45 mmHg) e di quelli con $PaCO_2$ < 45 mmHg sono state confrontate mediante il test χ^2 e il test *t*-student. Le correlazioni tra $PaCO_2$ e dati antropometrici, polisonnografici e funzionali sono state studiate tramite la correlazione lineare e mostrate graficamente dividendo BMI, PaO_2, CV e il FEV_1 in classi rispettivamente di 5mmHg, 10 mmHg, 10% del predetto e 5% del predetto. L'analisi multivariata è stata effettuata tramite la regressione lineare multipla e la regressione logistica, allo scopo di trovare la migliore associazione di fattori predittivi per l'ipercapnia. Valori di p < 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

Durante il periodo dello studio sono stati inclusi nel registro ANTADIR 88548 pazienti con insufficienza respiratoria cronica e 30131 con OSAS che necessitavano di terapia con CPAP. In 2217 adulti con OSAS (AHI ≥ 10/h e senza malattie respiratorie restrittive e altre malattie legate all'obesità) erano disponibili i valori di FEV_1, CV e i valori emogasanalitici. Età, sesso, BMI e AHI non differivano significativamente tra i soggetti con OSAS in cui erano disponibili i test di funzionalità polmonare e i valori emogasanalitici e tra quelli in cui questi dati non erano disponibili. Dopo l'esclusione di 614 pazienti con un rapporto FEV_1/CV < 70% e l'esclusione di 462 pazienti con FEV_1 < 80% del predetto, il numero dei soggetti partecipanti allo studio era di 1141 (943 uomini e 198 donne). I dati demografici antropometrici, polisonnografici e funzionali della popolazione in studio secondo il sesso sono mostrati nella Tabella 1.

La prevalenza di ipercapnia durante il giorno ($PaCO_2$ ≥ 45 mmHg) era dell'11% della popolazione in studio (126 su 1141 pazienti). La prevalenza di ipercapnia durante il giorno era del 10,3% negli uomini e del 14,6% nelle donne (NS). La prevalenza dell'ipercapnia durante il giorno secondo il BMI è mostrata nella Tabella 2. La prevalenza di ipercapnia durante i giorno era del 7,2% (27 su 377 pazienti) nei pazienti non obesi (BMI < 30), del 9,8% (58 su 590 pazienti) nei pazienti con obesità leggera o moderata (BMI tra 30 e 40), e del 23,6% (41 su 174 pazienti) con obesità grave (BMI > 40). La prevalenza

Tabella 1—*Dati demografici, funzionali, polisonnografici ed antropometrici nella popolazione di studio con OSAS, divisi per sesso**

Variabili	Uomini (n = 943)	Donne (n = 198)	Valore di p
Età, aa	55 ± 10	59 ± 10	< 0,001
FEV_1, L	3,14 ± 0,48	2,14 ± 0,43	< 0,001
FEV_1, % pred.	96 ± 10	97 ± 11	0,015
CV, L	3,95 ± 0,61	2,61 ± 0,54	< 0,001
CV, % pred.	93 ± 10	97 ± 12	< 0,001
FEV_1/VC, %	79 ± 6	82 ± 6	< 0,001
PaO_2, mmHg	78 ± 11	76 ± 12	0,015
$PaCO_2$, mmHg	40 ± 4	40 ± 5	ns
AHI, eventi/h	56 ± 24	55 ± 2,9	ns
BMI	33 ± 6	37 ± 9	< 0,001
Peso, kg	96 ± 20	95 ± 24	ns
Altezza, m	1,71 ± 0,07	1,59 ± 0,07	< 0,001
Fumatori	20	16	ns
Ex-fumatori	57	50	< 0,001
Non fumatori	23	34	ns

*I dati sono presentati come media ± DS o % di pazienti.

Tabella 3—*Dati demografici, funzionali, polisonnografici ed antropometrici in pazienti normocapnici ed ipercapnici con OSAS**

Variabili	$PaCO_2$ < 45 mmHg (n = 1015)	$PaCO_2 \geq 45$ mmHg (n = 126)	Valore di p
Maschi/Femmine	846/169	97/29	ns
Età, aa	56 ± 10	56 ± 11	ns
FEV_1, L	2,99 ± 5,98	2,78 ± 6,17	< 0,001
FEV_1, % pred.	97 ± 10	92 ± 9	< 0,001
CV, L	3,75 ± 0,77	3,46 ± 0,80	< 0,001
CV, % pred.	94 ± 10	89 ± 10	< 0,001
FEV_1/VC, %	80 ± 6	80 ± 6	ns
PaO_2, mmHg	78 ± 10	71 ± 12	< 0,001
$PaCO_2$, mmHg	39 ± 3	48 ± 4	< 0,001
AHI, eventi/h	55 ± 25	56 ± 25	ns
BMI	33 ± 7	37 ± 9	< 0,001
Peso, kg	95 ± 19	105 ± 27	ns
Altezza, m	1,69 ± 0,08	1,68 ± 0,09	ns
Fumatori	17	14	ns
Ex-fumatori	50	50	ns
Non fumatori	33	36	ns

*I dati sono presentati come media ± DS o % di pazienti.

di ipercapnia durante il giorno associata con ipossiemia diurna (PaO_2 < 70%) era del 5,6% (63 su 1141 pazienti).

Come mostrato nella Tabella 3, i pazienti con ipercapnia durante il giorno avevano valori di CV, FEV_1 e PaO_2 significativamente più alti rispetto ai pazienti normocapnici. Il peso e il BMI erano significativamente più alti nei pazienti con ipercapnia durante il giorno rispetto ai normocapnici. Non c'era nessuna differenza significativa tra gli ipercapnici e i normocapnici nell'età, nel rapporto FEV_1/CV e AHI.

Nell'analisi univariata, la $PaCO_2$ era significativamente correlata alla PaO_2 (r = – 0,277, p < 0,001), al BMI (r = 0,163, p < 0,001), al FEV_1% del predetto (r = 0,126, p < 0,001) e alla CV% del predetto (r = – 0,119, p < 0,001). Queste correlazioni erano significative sia negli uomini che nelle donne. La Figura 1 mostra le variazioni nella prevalenza di ipercapnia durante il giorno in relazione a BMI, PaO_2, CV% e FEV_1% entrambi del predetto.

Dopo la regressione multipla, sono stati considerati 2 modelli finali, comprendenti la PaO_2, il BMI e o la CV% o il FEV_1% del predetto. Questi 2 modelli equivalenti hanno spiegato solo il 9% della variabilità del valore di $PaCO_2$. Allo stesso modo, la regressione logistica che è stata effettuatata dividendo le variabili numeriche per un valore soglia scelto dalle curve caratteristiche ha indicato che le stesse associazioni di variabili erano i migliori fattori predittivi dell'ipercapnia (Tabella 4).

Tabella 2—*Prevalenza di ipercapnia diurna in pazienti con OSAS divisi per BMI*

BMI	N. pazienti	% di pz. con $PaCO_2 \geq 45$ mmHg
< 30	377	7,2
30-40	590	9,8
> 40	174	23,6
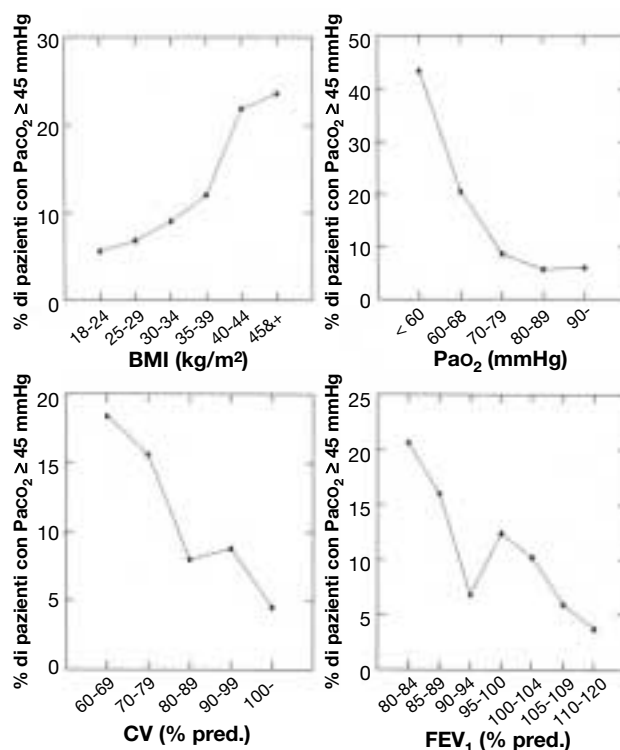
FIGURA 1. Prevalenza di ipercapnia diurna in base a BMI, $PaCO_2$, CV% e FEV_1% entrambi del predetto.

Discussione

Questo studio ha mostrato che la prevalenza di ipercapnia diurna per l'OSAS è dell'11% in assenza di BPCO associata, in pazienti con OSAS, prima di iniziare la terapia CPAP. La prevalenza di ipercapnia diurna è particolarmente alta (24%) nei pazienti con OSAS, associata ad obesità massiva. Oltre la PaO_2, le variabili predittive del livello di $PaCO_2$ sono il BMI e la CV o il FEV_1. Comunque, queste variabili possono solo spiegare < 10% della variabilità della $PaCO_2$, e ipercapnia diurna è stata osservata nel 7% dei pazienti con OSAS non associata ad obesità. Il numero totale di pazienti esaminati (n = 1141) è nettamente più alto rispetto a quello di altri studi,[1-5] che includono da 50 a 265 pazienti.

La presenza di BPCO associata è un elemento maggiore confondente nello studio della ipoventilazione alveolare nell'OSAS. La prevalenza di ipercapnia diurna nell'OSAS è più alta quando è associata alla BPCO. Nello studio di Chaouat e coll.,[4] che includeva 265 pazienti con OSAS, la prevalenza di ipercapnia diurna era del 27% nei 30 pazienti con una BPCO associata e solo dell'8% nei 235 pazienti senza BPCO. Risultati simili sono stati riportati da Resta e coll.[3] In studi[1,2] che non escludevano i pazienti con BPCO, pazienti apnoici e ipercapnici avevano un FEV_1 e un rapporto FEV_1/CV più basso rispetto ai pazienti apnoici e normocapnici. Spesso questo denota una moderata anormalità ventilatoria ostruttiva. Nell'analisi multivariata, la $PaCO_2$ è inversamente correlata al FEV_1 e al rapporto FEV_1/CV, indipendentemente dal BMI.[1,2] Nel nostro studio sono stati esclusi i pazienti con un rapporto FEV_1/CV < 70%, e il valore medio del FEV_1/CVF era dell'80% nei pazienti ipercapnici e normocapnici. L'ipercapnia osservata nell'11% dei pazienti con OSAS inclusi nel nostro studio non può essere attribuita a una patologia ventilatoria ostruttiva, neanche moderata.

Nel nostro studio, l'indice AHI non differiva significativamente tra i pazienti ipecapnici e quelli normocapnici. Studi[2,5,11-13] pubblicati sull'ipercapnia nei pazienti con OSAS non hanno mostrato nessuna relazione tra la severità dell'OSAS e la presenza di ipercapnia diurna: l'indice di apnea, l'AHI e la durata delle apnee non differivano tra ipercapnici e normocapnici. L'ipossiemia notturna nei pazienti apnoici e ipercapnici è solitamente più grave rispetto ai pazienti apnoici e normocapnici in quanto i primi hanno un livello di PaO_2 più basso e quindi una più bassa saturazione preapnoica del sangue arterioso.

In questo studio, abbiamo dimostrato che i pazienti con OSAS associata ad ipercapnia diurna hanno un BMI significativamente più alto rispetto ai pazienti con OSAS senza ipercapnia durante il giorno. Vari autori[2,5,14] hanno riportato risultati simili. Il nostro studio ha inoltre dimostrato tramite l'uso della regressione logistica, che l'aumento del BMI è un fattore predittivo indipendente di ipercapnia diurna in un gran numero di pazienti con vari gradi di obesità. È stata osservata questa relazione tra ipercapnia e obesità, sebbene l'esclusione di pazienti con un FEV_1 < 80% presumibilmente ha escluso i pazienti con grave restrizione dovuta ad obesità massiva. Alcuni studi non hanno trovato nessun collegamento tra il grado di obesità e l'ipercapnia diurna in pazienti con OSAS, ma ci sono errori metodologici: sia perché un numero predominante di pazienti era moderatamente obeso[1] sia perché un gruppo troppo piccolo di pazienti era stato incluso nello studio.[11,12]

Nel nostro studio, la regressione logistica ha mostrato che l'abbassamento del valore di CV è un fattore predittivo indipendente di ipercapnia diurna. La capacità polmonare totale, la capacità funzionale residua e il volume residuo non sono stati sistematicamente misurati nel nostro studio, ma l'abbassamento della CV osservato nei pazienti ipercapnici è molto probabilmente la conseguenza di un'obesità più grave, in quanto i pazienti non avevano né ostruzione cronica del flusso delle vie aeree né deficit polmonari restrittivi a parte l'obesità. Vari studi[5,14,15] hanno mostrato che l'ipercapnia diurna nei pazienti con OSAS è associata con un più grave quadro restrittivo associato con un'obesità più grave.

Si potrebbe persino asserire che l'ipercapnia diurna in pazienti con OSAS non è secondaria alla sleep apnea, ma è direttamente legata alle conseguenze dell'obesità sulla funzionalità polmonare. L'obesità è associata con un deficit ventilatorio restrittivo e un abbassamento dei valori dei flussi espiratori forzati a bassi volumi polmonari.[16-19] D'altra parte, ci sono diversi elementi a favore di un diretto collegamento tra apnee del sonno e ipercapnia diurna. La maggior parte dei pazienti affetti da una "sindrome obesità-ipoventilazione" hanno associato OSAS, nell'88% dei casi (23 su 26 pazienti) nello studio di Kessler e coll.[14] Di contro, nel nostro studio l'ipercapnia diurna è stata osservata nel 7,2% (27 su 377) pazienti con OSAS e senza obesità (BMI ≤ 30), mentre questi pazienti non avevano BPCO e malattie polmonari

Tabella 4—*Regressione logistica: modelli finali per la predizione di ipercapnia diurna*

Variabili	Rischio relativo di avere $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg	Intervallo di confidenza	Valore di p
Modello 1			
BMI ≥ 36	1,68	(1,11-2,52)	0,011
CV < 91% pred.	2,20	(1,47-3,28)	< 0,001
PaO_2 < 73 mmHg	3,39	(2,25-5,10)	< 0,001
Modello 2			
BMI ≥ 36	1,67	(1,11-2,51)	0,012
FEV_1 < 90% pred.	2,23	(1,50-3,32)	< 0,001
PaO_2 < 73 mmHg	3,37	(2,23-5,07)	< 0,001

restrittive, indicando pertanto una relazione diretta tra sleep apnea e ipercapnia diurna. Il principale elemento in favore di una causa-effetto tra sleep apnea e ipercapnia diurna è il fatto che la scomparsa delle apnee del sonno che si ottiene tramite l'uso della CPAP nasale può portare ad una regressione dell'ipercapnia diurna, anche in assenza di perdita di peso o di migliorata funzione ventilatoria.[7,20]

Sono state suggerite varie ipotesi per spiegare la relazione tra apnee ostruttive e ipercapnia diurna, in particolare una disfunzione dei centri respiratori indotta dalle apnee.[8,21] È stato dimostrato che la risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia è minore in pazienti apnoici ed ipercapnici rispetto a quelli apnoici e normocapnici a parità di BMI, funzione ventilatoria ed età, e che essa aumenta dopo la soppressione delle apnee del sonno tramite la CPAP, insieme ad una regressione dell'ipercapnia diurna.[20] Questi dati perciò indicano che l'ipoventilazione alveolare durante il giorno nei pazienti con OSAS può essere il risultato di un'alterazione del drive ventilatorio, la quale può essere secondaria a ripetuti episodi di ipossemia notturna, ipercapnia e frammentazione del sonno. Non di meno, alcuni autori[22,23] non hanno osservato una diminuita risposta ventilatoria all'ipercapnia in pazienti con OSAS e altri[7] hanno riportato che la soppressione delle apnee del sonno può portare ad una normalizzazione della $Pa{CO_2}$ diurna, in assenza di qualsiasi variazione della risposta ventilatoria all'ipercapnia. Altre ipotesi sono state proposte per spiegare l'ipercapnia diurna nei pazienti con OSAS: fatica diaframmatica secondaria a ripetuti sforzi inspiratori associati ad apnee ostruttive[10] diminuzione della risposta ventilatoria post-apnoica,[8,24] marcata diminuzione del calibro delle vie aeree superiori,[25] e resistenza alla leptina.[26,27]

Conclusioni

La prevalenza di ipercapnia diurna era dell'11% in un grande gruppo di pazienti con OSAS, senza BPCO e che necessitavano terapia con CPAP. La prevalenza di ipercapnia diurna era legata al grado di severità e ai disturbi della funzione polmonare legati all'obesità, ed era particolarmente alta (> del 20%) in pazienti con obesità massiva. Comunque, è stata dimostrata ipercapnia diurna anche in pazienti senza obesità, con una prevalenza del 7%. Ulteriori studi dovrebbero essere effettuati per stimare la prevalenza di ipercapnia diurna in pazienti con OSAS meno grave, e per determinare se le anormalità nel controllo ventilatorio legate alla leptina e alla fatica muscolare respiratoria abbiano un ruolo nella patogenesi dell'ipoventilazione alveolare durante il giorno in pazienti affetti da OSAS.

Bibliografia

1 Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. Chest 1989; 96:729–737
2 Bradley TD, Rutherford R, Lue F, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1986; 134:920–924
3 Resta O, Barbaro MPF, Brindicci C, et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. Sleep Breath 2002; 6:11–17
4 Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:82–86
5 Leech JA, Onal E, Baer P, et al. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. Chest 1987; 92:807–813
6 Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. Daytime hypoventilation in obstructive sleep apnoea syndrome. Sleep Med Rev 1999; 3:79–93
7 Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, et al. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome: a reevaluation of the Pickwickian syndrome. Chest 1986; 89:627–635
8 Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:279–289
9 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256–1276
10 Martin TJ, Sanders MH. Chronic alveolar hypoventilation: a review for the clinician. Sleep 1995; 18:617–634
11 Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, et al. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1981; 124:451–457
12 Javaheri S, Colangelo G, Corser B, et al. Familial respiratory chemosensitivity does not predict hypercapnia of patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1992; 145:837–840
13 Laaban JP, Orvoen-Frija E, Cassuto D, et al. Mechanisms of diurnal hypercapnia in sleep apnea syndrome in morbidly obese subjects. Presse Med 1996; 25:12–16
14 Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. Chest 2001; 120:369–376
15 Jones JB, Wilhoit SC, Findley LJ, et al. Oxyhemoglobin saturation during sleep in subjects with and without the obesity-hypoventilation syndrome. Chest 1985; 88:9–15
16 Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, et al. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. Ann Intern Med 1990; 112:828–832
17 Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al. Effects of obesity on respiratory resistance. Chest 1993; 103:1470–1476
18 Sahebjami H, Gartside P. Pulmonary function in obese subjects with a normal FEV1/FVC ratio. Chest 1996; 110: 1425–1429
19 Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. Chest 1997; 111:891–898
20 Han F, Chen E, Wei H, et al. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 2001; 119:1814–1819
21 Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. Am Rev Respir Dis 1982; 126:640–645
22 Appelberg J, Sundstro¨m G. Ventilatory response to CO_2 in patients with snoring, obstructive hypopnoea and obstructive apnoea. Clin Physiol 1997; 17:497–507

23 Sin DD, Jones RL, Man GC. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea: do age, gender, obesity, and daytime Pa_{CO_2} matter? Chest 2000; 117:454–459
24 Satoh M, Hida W, Chonan T, et al. Role of hypoxic drive in regulation of postapneic ventilation during sleep in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1991; 143:481–485
25 Chan CS, Grunstein RR, Bye PTP, et al. Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation: comparison of hypercapnic and eucapnic patients. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1274–1278
26 Phipps PR, Starrit E, Caterson I, et al. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. Thorax 2002; 57:75–76
27 O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1477–1484

Fattori che influenzano la mortalità intraospedaliera nella polmonite acquisita in comunità*

Uno studio prospettico su pazienti inizialmente non ammessi in terapia intensiva

Thomas J. Marrie, MD; LieLing Wu, MSc

Scopo: **Determinare i fattori che predicono la mortalità intraospedaliera fra i pazienti che richiedono l'ospedalizzazione per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP).**
Disegno dello studio: **Studio osservazionale prospettico su tutti i pazienti che sono stati ammessi con diagnosi di CAP dal 15 novembre 2000 al 14 novembre 2002 in sei ospedali di Edmonton, AL, Canada. La polmonite è stata definita come due o più sintomi e segni respiratori ed un'opacità alla radiografia del torace descritta dal medico curante.**
Risultati: **Sono stati arruolati nello studio un totale di 3043 pazienti, 246 dei quali sono morti (8,1%). In un'analisi multivariata, sono risultati predittori indipendenti di mortalità un maggiore punteggio di gravità della polmonite, l'età più avanzata, il luogo di cura, la consulenza con uno pneumologo o infettivologo e lo stato funzionale al momento del ricovero. Un maggiore punteggio di rischio di gravità della polmonite, l'età più avanzata, il luogo di ospedalizzazione, lo stato funzionale e la consulenza con un infettivologo o uno pneumologo si associavano in maniera indipendente a mortalità precoce (< 5 giorni) e tardiva (≥ 5 giorni). Al contrario, l'uso parziale o completo del percorso per la polmonite si associava ad una ridotta mortalità precoce, ma non ha avuto effetti su quella tardiva. Una bassa conta linfocitaria ed un alto livello di potassio sierico erano associati a mortalità precoce ma non quella tardiva. Il tipo di antibiotico-terapia ha avuto effetti sulla mortalità tardiva ma non su quella precoce.**
Conclusioni: **Lo stato funzionale al momento del ricovero ospedaliero è un forte predittore di mortalità e dovrebbe essere inserito in tutti i punteggi o i modelli utilizzati per predire la mortalità. Sebbene vi siano alcuni predittori comuni di mortalità intraospedaliera precoce e tardiva, la precoce non viene influenzata dal tempismo o dal tipo di antibiotico-terapia, mentre quella tardiva viene influenzata dal tipo di antibiotico-terapia. L'iperkaliemia e la linfocitopenia sono associate a mortalità precoce.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:17-27)

Parole chiave: stato funzionale; mortalità; polmonite

Abbreviazioni: CAP = polmonite acquisita in comunità; IC = intervallo di confidenza; FSA = forward sortation area; HRCT = TC ad alta risoluzione; OR = odds ratio

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una malattia comune con un tasso d'incidenza di circa 11,6/1000 adulti l'anno,[1] di cui circa il 30% richiede il ricovero ospedaliero.[2] In 5 anni l'età media dei 43642 pazienti ospedalizzati per il trattamento della CAP in Alberta è stata 65,8 ± 19,7 anni (± DS) con una mediana di 71 anni.[3] Il tasso di mortalità intraospedaliera per i pazienti con CAP è considerevole e varia in base alla popolazione studiata. Tuttavia, in studi condotti su un database amministrativo, dove sono a disposizione ampie popolazioni, il tasso di mortalità variava da 9,7 a 11%.[3,4]

Negli ultimi anni è stata prestata attenzione ai processi di cura e all'impatto di questi ultimi sugli esiti della polmonite. I percorsi critici sono strategie di trattamento specifiche per patologia che definiscono le fasi essenziali di un processo di cura com-

*Dal Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AL, Canada.
Questo studio è stato finanziato con un fondo istituzionale indipendente per la ricerca dell'Alberta Heritage Foundation for Medical Research, e da fondi di assistenza di Capital Health, Abbott Canada, Pfizer Canada, e Jannsen-Ortho Canada.
Il Dott. Marrie, oltre alle sovvenzioni di cui sopra, ha fatto parte di un comitato di consulenza di Abbott, Canada, e ha ricevuto contributi per altri studi da Bristol-Myers Squibb, Co., e Bayer Inc.
Manoscritto ricevuto il 4 febbraio 2004; revisione accettata il 14 ottobre 2004.

Corrispondenza: Thomas J. Marrie, MD, 2F1.30 Walter C. Mackenzie Health Sciences Center, 8840 112 St, Edmonton, AL T6G 2B7, Canada; e-mail: tom.marrie@ualberta.ca
(CHEST 2005; 127:1260-1270)

plesso.[5] Tali percorsi sono stati introdotti per ridurre la variabilità della cura. Abbiamo introdotto un percorso per la polmonite in tutti e sei gli ospedali che prestano cure agli adulti nella vasta area di Edmonton. L'obiettivo di questo studio era di determinare i fattori che influenzano la mortalità intraospedaliera nei pazienti con CAP e se l'aderenza al percorso aveva effetti sulla mortalità.

Materiali e Metodi

Sedi dello studio

Lo studio ha coinvolto tutti e sei gli ospedali dell'area di Edmonton (popolazione adulta di 666505 individui)[6]: due ospedali di assistenza terziaria, due ospedali che forniscono assistenza secondaria ed in parte terziaria, e due ospedali pubblici. Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Ricerca dell'Università di Alberta.

Sviluppo del percorso per la polmonite

Un team multidisciplinare ha sviluppato un percorso completo per la gestione della CAP.[7] Il percorso consisteva in linee guida per l'ammissione,[8] disposizioni prestampate riguardanti gli aspetti per la cura di routine, un algoritmo per la somministrazione e l'interruzione dell'ossigeno supplementare e la terapia antimicrobica (le opzioni proposte erano levofloxacina per via orale o cefuroxima più azitromicina ev, ma non sono state vietate altre possibilità). Allo staff medico sono stati forniti promemoria riguardanti la valutazione dello stato vaccinale contro lo pneumococco e l'influenza e nel foglio delle disposizioni è stata inserita la raccomandazione di somministrare, laddove indicato, questi vaccini. Inoltre, è stata resa disponibile a tutti i fumatori consulenza psicologica e stampati riguardo la cessazione del fumo di sigaretta. Era parte del percorso un algoritmo composto da tre parti per la dimissione. Una volta che i pazienti raggiungevano la stabilità fisiologica,[9] definita da temperatura orale di ≤ 37,5°C per 24 h, frequenza respiratoria ≤ 24 respiri/minuto per 24 h, saturazione d'ossigeno ≥ 90% in aria ambiente o un ritorno ai livelli basali di saturazione e capacità di mangiare e bere abbastanza per mantenere l'idratazione, è stata eseguita una valutazione funzionale (test *get-up-and-go*[10] e una valutazione delle attività della vita quotidiana se il paziente falliva il test get-up-and-go) ed il *mini-mental status examination*.[7,10,11] Nel test get-up-and-go, viene chiesto al paziente di alzarsi dalla posizione seduta e camminare per 3 m. Se fa tutto questo in ≤ 20 s, il paziente ha superato il test. Un punteggio > 25/30 nel mini-mental status examination è stato considerato il punteggio minimo per superare il test. Se i risultati dei test erano soddisfacenti e le malattie concomitanti erano stabili, il paziente è stato giudicato pronto per la dimissione. In generale, le valutazioni dello stato funzionale e dello stato mentale sono state effettuate solo nei pazienti ≥ 65 anni di età. Lo stato funzionale prima del ricovero è stato suddiviso per categorie in cammina, cammina con assistenza e cammina con una protesi; è stato anche annotato se il paziente si trovava in sedia a rotelle o costretto a letto.

Definizione di polmonite

Due o più sintomi o segni di CAP (tosse [produttiva o non produttiva], dolore al torace di tipo pleuritico, mancanza di fiato, temperatura > 38°C, e crepitii, o soffio bronchiale all'auscultazione) più l'evidenza radiografica di polmonite in base al giudizio di un medico del pronto soccorso o di un consulente della medicina interna. I pazienti che sono stati esclusi dal percorso perché hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva dal pronto soccorso, si è supposto avessero polmonite d'aspirazione (definita come opacità polmonari in presenza di una recente perdita di coscienza, vomito o osservazione di stress respiratorio entro 30 minuti dal pasto), tubercolosi e fibrosi cistica. Sono state anche escluse le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti immunosoppressi (> 10 mg/die di prednisone per > 1 mese o altri farmaci immunosoppressori). I pazienti con infezione da HIV sono stati esclusi se la conta dei CD4 era < 250/µL. Durante il secondo anno dello studio, sono stati inclusi anche i pazienti con polmonite d'aspirazione.

Raccolta dei dati e definizioni

L'aderenza al percorso è stata classificata come completa o parziale. Se venivano seguiti tutti gli aspetti del percorso, l'aderenza era completa; l'aderenza era incompleta se non venivano seguiti uno o più elementi. Sono stati utilizzati i dati del censimento canadese del 1996 per ottenere il reddito familiare medio per ciascuna regione corrispondente alle prime tre cifre del codice postale (*forward sortation area* [FSA]) presente nei registri ospedalieri.[12] Dai nostri dati sono stati identificati 248 FSA unici, il 96,9% dei quali all'interno della regione dell'Alberta. Sono state utilizzate come marker dello stato socioeconomico (SES) dei pazienti le categorie di reddito familiare medio. Dato che alcuni pazienti hanno avuto diverse ospedalizzazioni, le analisi si sono limitate alla prima ospedalizzazione entro un periodo di 30 giorni. A causa del ridotto numero di casi, sono stati inoltre esclusi dalle analisi i pazienti con stato funzionale con protesi (n = 11) e che non avevano preso antibiotici (n = 46). Il nome di ciascun ospedale è stato omesso (A-F) per proteggere le identità delle istituzioni partecipanti.

Analisi statistiche

Le analisi sono state effettuate con un software (SAS versione 8,2; SAS Institute; Cary, NC). Sono state effettuate sempre analisi dei casi completi. Non sono state valutate nell'analisi variabili indipendenti con alte percentuali di valori mancanti. Abbiamo effettuato statistiche descrittive come medie e percentuali ed utilizzando il test F o χ^2 abbiamo calcolato le differenze. Sono state utilizzate analisi univariate per escludere i predittori senza una relazione marginale con la mortalità per tutte le cause. I predittori con valori p < 0,25 nell'analisi di regressione logistica univariata sono stati utilizzati anche per l'analisi di regressione logistica multivariata. Il rischio di morte è stato valutato utilizzando la regressione logistica multivariata con analisi contemporanea di tutti i fattori, sebbene nel modello siano state effettuate correzioni per altri fattori. I predittori scelti nel modello finale erano basati sia sulla significatività numerica che clinica. Vengono presentati gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza nominali al 95% (IC). Per valutare l'adeguatezza dei modelli di regressione logistica sono stati impiegati sia la statistica c che il test di Hosmer-Lemeshow sulla mancanza di adattamento. Sono stati analizzati inoltre i modelli di regressione logistica gerarchica aggiungendo uno alla volta i predittori per valutare la loro possibile colinearità. Non è stata osservata significativa colinearità fra i fattori. Dato che il calcolo dell'indice di gravità della polmonite considera le comorbilità e l'anamnesi dei pazienti, non sono state fatte ulteriori correzioni. Sono stati sviluppati anche modelli dei rischi proporzionali di Cox, che hanno considerato il tempo tra il ricovero e la mortalità. I risultati del modello dei rischi pro-

porzionali erano simili a quelli del modello di regressione logistica multivariata, sicché non sono stati presentati. Un valore p a due code < 0,05 è stato considerato significativo per tutte le analisi.

Considerata la variabilità tra i luoghi di cura nell'aderenza al percorso per la polmonite, che può essere il risultato degli squilibri fra le covariate, abbiamo utilizzato un modello di regressione logistica per stimare la propensione all'utilizzo del percorso per la CAP durante l'ospedalizzazione. Il metodo del punteggio di propensione[13,14] è stato scelto per i seguenti motivi: (1) il percorso per la CAP non era un intervento randomizzato, e (2) diversi fattori, così come le loro interazioni, hanno influenzato l'uso del percorso. I fattori scelti per il calcolo del punteggio di propensione erano luogo, età, residenza in casa di cura, assistenza domiciliare, sesso, abuso di sostanze, anno di studio, stagione al momento della comparsa e reddito familiare medio. Le variabili precedenti e le loro interazioni (fino a 5 modalità) sono state valutate per trovare associazioni con l'utilizzo del percorso per la CAP. Per calcolare il punteggio stimato di propensione di utilizzo del percorso sono state scelte luogo, home care e la loro interazione. Il punteggio stimato di propensione di utilizzo del percorso per la CAP è stato inserito nelle analisi di mortalità come covariata del modello. Oltre al punteggio stimato di propensione di utilizzo del percorso per la CAP, è stata valutata in un modello di regressione logistica multivariata per la mortalità anche l'interazione tra sito e percorso per la CAP. I risultati del modello con il punteggio stimato di propensione (non mostrati), del modello con l'interazione fra sito e percorso (non mostrato) e del modello con i soli effetti principali erano molto simili; di conseguenza, abbiamo scelto di presentare i risultati dei soli effetti principali.

Risultati

Durante i 2 anni dello studio (dal 15 novembre 2000 al 14 novembre 2002), sono stati ricoverati per polmonite presso sei ospedali di Edmonton (Tabella 1) 3043 pazienti (che soddisfacevano i criteri del percorso). Inoltre, sono stati esclusi dallo studio i seguenti pazienti con diagnosi di polmonite: 704 pazienti che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva dal pronto soccorso; 352 pazienti con polmonite d'aspirazione (solo per il primo anno dello studio – questi pazienti sono stati inclusi dal secondo anno una volta che il team del percorso per la polmonite ha deciso una terapia antibiotica per questo sottogruppo di pazienti); decisione del medico (n = 136); cure palliative (n = 113); gravidanza (n = 36); immunosoppressi (n = 88); fibrosi cistica (n = 22); conta leucocitaria < 1000 (n = 19); tubercolosi (n = 11); polmonite nosocomiale (n = 59); bronchiectasie (n = 58); fibrosi polmonare (n = 78); bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (n = 9); polmone da talco (n = 2); collagenopatia vascolare (n = 3); sepsi senza polmonite (n = 7); riacutizzazione di BPCO (n = 15); diagnosi modificata dal medico curante da polmonite ad una diversa con 48 h di ricovero (n = 80); infezione da HIV con conta CD4 < 250 (n = 42); e ragioni sconosciute (n = 121).

La percentuale di ricovero in terapia intensiva dal pronto soccorso è variata da 0 (l'ospedale pubblico non aveva la terapia intensiva e i pazienti che richiedevano il ricovero sono stati trasferiti in uno degli altri ospedali) al 16%. Le percentuali di ricovero presso un ospedale di assistenza terziaria erano dell'11,6% e del 16,7% rispettivamente, presso ospedali di assistenza secondaria del 7,8% e del 10,2%; per i due ospedali pubblici, erano dello 0 e del 5,2%, rispettivamente. Il ricovero in terapia intensiva dalla corsia è stato poco comune, si è verificato in solo 10 pazienti, 4 dei quali sono morti.

L'età media dei pazienti arruolati era di 69,6 ± 17,7 anni; 52,5% erano maschi, 47,5% femmine e 246 pazienti (8,1%) sono morti. Il tasso di mortalità sito-specifica variava dal 6 al 13,3%. La Tabella 1 mostra inoltre che in base alla sede vi erano differenze dell'età media, del punteggio medio di gravità della polmonite, del tempo medio dalla presentazione fino alla prima dose di antibiotico, della durata media della degenza e del reddito familiare medio. Il 31% proveniva da una casa di cura o da casa dove era sottoposto a cure mediche. Solo il 60,2% era pienamente deambulante; il 7,2% necessitava della sedia a rotelle e il 3,4% era costretto a letto. 376 pazienti (12%) avevano una limitazione per cui richiedevano assistenza sanitaria. 166 pazienti (5,4%) sono usciti dal percorso per l'aumento della gravità della polmonite; 113 di questi sono stati trasferiti in terapia intensiva. Dato che i pazienti al momento del ricovero ospedaliero erano eleggibili per lo studio, sono stati tutti inseriti nell'analisi.

Hanno effettuato il test get-up-and-go 1051 pazienti e 441 (41,9%) hanno fallito. Hanno effettuato il mini-mental test 676 pazienti e 311 (46%) hanno fallito.

La Tabella 2 confronta alcune caratteristiche dei soggetti sopravvissuti alla polmonite rispetto a quelli morti. Possono essere fatte diverse osservazioni interessanti. Come ci si poteva aspettare, esistevano tra i due gruppi differenze significative riguardo età media, punteggio medio di rischio di gravità della polmonite e degenza media. Inoltre, era determinante sulla mortalità l'effetto dello stato funzionale al momento del ricovero. Infatti rispettivamente sono morti il 4,0%, 11,6%, 20,1% e 25,2% dei soggetti che camminavano, camminavano con assistenza, in sedia a rotelle e allettati. L'età media dei pazienti in ciascun gruppo era rispettivamente di 63,8, 80,0, 73,3 e 74,4 anni. I punteggi medi di rischio di gravità della polmonite dei pazienti nelle quattro categorie di stato funzionale erano 90,6, 117,3, 113,7 e 117,6 rispettivamente. Dieci dei 610 pazienti (1,6%) che hanno superato il test get-up-and-go sono morti, rispetto ai 62 dei 441 pazienti (14,0%) che hanno fallito in questo test. Il gruppo che ha superato questo test era più giovane (77,3 anni vs 81,6 anni), aveva un punteggio di rischio medio più basso

Tabella 1—*Caratteristiche della Popolazione di Studio per Luogo di Cura**

	Sito							
Caratteristiche	A (n = 426)	B (n = 173)	C (n = 457)	D (n = 1023)	E (n = 337)	F (n = 627)	Totale (n = 3043)	Valore di p
Età, anni	70,9 ± 17,3	71,1 ± 19,3	71,3 ± 16,9	67,8 ± 17,9	71,0 ± 17,4	69,1 ± 17,7	69,6 ± 17,7	0,0011
Punteggio di rischio	100,9 ± 36,3	93,5 ± 32,9	104,1 ± 34,1	99,1 ± 36,4	102,6 ± 35,2	104,3 ± 32,7	101,2 ± 35,1	0,0009
Ore dalla presentazione al pronto soccorso alla somministrazione dei primi antibiotici (media)	9,4 ± 14,8	7,4 ± 12,1	7,2 ± 13,1	9,6 ± 16,6	6,1 ± 7,1	8,6 ± 10,1	8,5 ± 13,6	0,0002
Durata della degenza	10,2 ± 11,1	10,3 ± 16,4	12,2 ± 15,9	12,3 ± 14,6	7,9 ± 8,6	10,6 ± 13,0	11,0 ± 13,7	< 0,0001
Reddito familiare medio, migliaia	46,2 ± 11,3	46,0 ± 6,0	40,0 ± 11,2	33,1 ± 10,2	47,6 ± 11,2	38,6 ± 12,4	39,4 ± 12,2	< 0,0001
Mortalità	28 (6,5)	11 (6,3)	61 (13,3)	75 (7,3)	20 (5,9)	51 (8,1)	246 (8)	0,0005
Origine indigena	8 (1,8)	0	19 (4,2)	53 (5,2)	8 (2,4)	25 (3,9)	113 (3,7)	< 0,0001
Residenza in casa di cura	59 (13,8)	17 (9,8)	54 (11,8)	83 (8,1)	36 (10,6)	42 (6,7)	291 (9,6)	0,0009
Assistenza domiciliare	79 (18,5)	38 (21,9)	122 (26,6)	202 (19,7)	100 (29,6)	115 (18,3)	656 (21,5)	< 0,0001
Sesso maschile	198 (46,5)	81 (46,8)	234 (51,2)	560 (54,7)	181 (53,7)	344 (54,8)	1,598 (52,5)	0,1523
Abuso di sostanze	14 (3,3)	4 (0,9)	32 (7)	171 (16,7)	10 (2,9)	60 (9,5)	291 (9,5)	< 0,0001
Superato il test get-up-and-go, n.†	76	56	101	151	45	181	610	< 0,0001
Punteggio mini-mental modificato < 25, n.†	37	23	43	121	39	48	311	0,0167
Classe di rischio								
1	9 (2,1)	2 (1,2)	5 (1,1)	27 (2,6)	6 (1,8)	11 (1,8)	60 (1,9)	0,0048
2	75 (17,6)	38 (21,9)	71 (15,5)	209 (20,4)	56 (16,6)	88 (14)	537 (17,6)	
3	82 (19,2)	34 (19,6)	77 (16,8)	198 (19,4)	74 (21,9)	115 (18,3)	580 (19,1)	
4	173 (40,6)	80 (46,2)	200 (43,8)	380 (37,1)	121 (35,9)	278 (44,3)	1,232 (40,5)	
5	87 (20,4)	19 (10,9)	104 (22,7)	209 (20,4)	80 (23,7)	135 (21,5)	634 (20,8)	
Gruppo di età								
≤ 25	7 (1,6)	5 (2,8)	6 (1,3)	15 (1,5)	9 (2,6)	8 (1,3)	50 (1,6)	0,0045
25–65	110 (25,8)	48 (27,8)	132 (28,9)	356 (34,8)	83 (24,6)	206 (32,8)	935 (30,7)	
≥ 65	309 (72,5)	120 (69,4)	319 (69,8)	652 (63,7)	245 (72,7)	413 (65,8)	2,058 (67,6)	
Anno di studio								
Primo anno	195 (45,8)	89 (51,4)	194 (42,5)	502 (49,1)	136 (40,4)	286 (45,6)	1,402 (46,1)	0,0271
Secondo anno	231 (54,2)	84 (48,6)	263 (57,5)	521 (50,9)	201 (59,6)	341 (54,4)	1641 (53,9)	
Stato di fumatore								
Sconosciuto	66 (15,5)	31 (17,9)	62 (13,5)	100 (9,8)	23 (6,8)	68 (10,8)	350 (11,5)	< 0,0001
Ex-fumatore	152 (35,6)	42 (24,2)	199 (43,5)	319 (31,1)	128 (3,8)	221 (35,2)	1,061 (34,8)	
Non fumatore	133 (31,2)	63 (36,4)	102 (22,3)	299 (29,2)	108 (32)	196 (31,3)	901 (26,2)	
Fumatore	75 (17,6)	37 (21,3)	94 (20,5)	305 (29,8)	78 (23,1)	142 (22,6)	731 (24)	
Stagione in cui si è recato al pronto soccorso								
Primavera	126 (29,5)	58 (33,5)	145 (31,7)	298 (29,1)	105 (31,1)	189 (30,1)	921 (30,2)	0,8934
Estate	80 (18,7)	32 (18,5)	104 (22,7)	219 (21,4)	66 (19,5)	121 (19,2)	622 (20,3)	
Autunno	92 (21,5)	33 (19)	87 (19)	223 (21,7)	64 (18,9)	130 (20,7)	629 (20,6)	
Inverno	128 (30)	50 (28,9)	121 (26,5)	283 (27,6)	102 (30,2)	187 (29,8)	871 (28,6)	
Reddito familiare medio FSA 1996, migliaia								
Sconosciuto	5 (1,1)	5 (2,8)	8 (1,7)	23 (2,2)	11 (3,3)	12 (1,9)	64 (2,1)	< 0,0001
≤ 25	8 (1,8)	0	16 (3,5)	261 (25,5)	11 (3,3)	49 (7,8)	345 (11,3)	
da 25 a ≤ 35	69 (16,2)	8 (4,6)	133 (29,1)	246 (24)	15 (4,5)	220 (35)	691 (22,7)	
da 35 a ≤ 45	97 (22,7)	42 (24,2)	166 (36,3)	377 (36,8)	106 (31,4)	190 (30,3)	978 (32,1)	
da 45 a ≤ 55	182 (42,7)	113 (65,3)	113 (24,7)	92 (8,9)	69 (20,4)	109 (17,4)	678 (22,2)	
> 55	65 (15,2)	5 (2,8)	21 (4,6)	24 (2,3)	125 (37)	47 (7,4)	287 (9,4)	
Stato funzionale								
Cammina senza problemi	163 (3,8)	102 (58,9)	270 (5,9)	692 (67,6)	218 (64,6)	387 (61,7)	1,832 (60,2)	< 0,0001
Cammina con assistenza	184 (43,1)	52 (11,3)	160 (35)	216 (21,1)	100 (29,6)	177 (28,2)	889 (29,2)	
Sedia a rotelle	15 (3,5)	16 (3,5)	21 (4,6)	104 (10,2)	9 (2,6)	54 (8,6)	219 (7,2)	
Costretto a letto	64 (15)	3 (1,7)	6 (1,3)	11 (2,9)	10 (1,5)	9 (1,4)	103 (3,4)	
Antibiotico-terapia								
Solo levofloxacina	299 (70)	87 (50,3)	269 (58,8)	524 (51,2)	155 (45,9)	338 (53,9)	1,672 (54,9)	< 0,0001
Cefuroxima più azitromicina	13 (3)	19 (10,9)	21 (4,5)	43 (4,2)	53 (15,7)	17 (2,7)	166 (5,5)	
Altri antibiotici	114 (27)	67 (38,7)	167 (36,5)	456 (44,5)	129 (38,2)	272 (43,4)	1,205 (39,6)	

*I dati sono presentati come media ± DS o n. (%) tranne ove altrimenti specificato.

†Percentuale non calcolata a causa del denominatore variabile.

Tabella 2—*Caratteristiche dei pazienti per mortalità**

Caratteristiche	Mortalità No (n = 2797)	Mortalità Sì (n = 246)	Totale (n = 3043)	Valore di p
Età, anni	68,5 ± 17,8	81,2 ± 10,9	69,6 ± 17,7	< 0,0001
Punteggio di rischio (indice di gravità della polmonite)	98,1 ± 33,7	136,4 ± 30,7	101,2 ± 35,1	< 0,0001
Ore dalla presentazione al pronto soccorso alla somministrazione dei primi antibiotici	8,4 ± 13,3	9,1 ± 16,4	8,5 ± 13,6	0,4807
Durata della degenza, giorni	10,7 ± 13,3	14,6 ± 16,8	11,0 ± 13,7	< 0,0001
Reddito familiare medio, migliaia	39,3 ± 12,2	40,5 ± 12,4	39,4 ± 12,2	0,1568
Origine indigena	112	1 (0,8)	113	0,0167
Residenza in casa di cura	582	74 (11,2)	656	0,0007
Maschio	1464	134 (8,3)	1598	0,7818
Superato il test get-up-and-go, n.	600	10 (1,6)	610	< 0,0001
Punteggio mini-mental modificato < 25, n.	287	24 (7,7)	311	0,0026
Abuso di sostanze	276	15 (5,1)	291	0,0539
Classe di rischio				
1	60	0	60	< 0,0001
2	532	5 (0,9)	537	
3	568	12 (2,1)	580	
4	1152	80 (13,8)	1232	
5	485	149 (23,5)	634	
Gruppo di età				
≤ 25	50	0	50	< 0,0001
25–65	918	17 (1,8)	935	
≥ 65	1829	229 (11,1)	2058	
Sito				
A	398	28 (6,5)	426	0,0005
B	162	11 (6,3)	173	
C	396	61 (13,3)	457	
D	948	75 (7,3)	1023	
E	317	20 (5,9)	337	
F	576	51 (8,1)	627	
Anno di studio				
Primo anno	1300	102 (7,3)	1402	0,1303
Secondo anno	1497	144 (8,7)	1641	
Stato di fumatore				
Sconosciuto	298	52 (14,8)	350	< 0,0001
Ex-fumatore	969	92 (8,7)	1061	
Non fumatore	830	71 (7,8)	901	
Fumatore	700	31 (4,2)	731	
Stagione in cui si è recato al pronto soccorso				
Primavera	841	80 (8,6)	921	0,5342
Estate	572	50 (8,0)	622	
Autunno	574	55 (8,8)	629	
Inverno	810	61 (7)	871	
Reddito familiare medio FSA 1996, migliaia				
Sconosciuto	60	4 (6,2)	64	0,6232
≤ 25	324	21 (6)	345	
da 25 a ≤ 35	636	55 (15,9)	691	
da 35 a ≤ 45	898	80 (8,1)	978	
da 45 a ≤ 55	615	63 (9,2)	678	
> 55	264	23 (8)	287	
Stato funzionale				
Cammina senza problemi	1759	73 (3,9)	1832	< 0,0001
Cammina con assistenza	786	103 (5,6)	889	
Sedia a rotelle	175	44 (20)	219	
Costretto a letto	77	26 (25)	103	
Antibiotico terapia				
Solo levofloxacina	1583	89 (5,3)	1672	< 0,0001
Cefuroxima più azitromicina	157	9 (5,4)	166	
Altri antibiotici	1057	148 (12,3)	1205	

*I dati sono presentati come media ± DS, n., o n. (%).

Tabella 3—*Analisi multivariabile dei fattori che predicono la mortalità in pazienti con CAP*

Effetto	Regressione logistica di mortalità*		
	Valore di p	OR	Limiti di confidenza 95% di Wald
Punteggio di rischio (per punto aggiuntivo)	< 0,001	1,03	1,02–1,03
Età (per anno aggiuntivo)	< 0,001	1,03	1,01–1,04
Stato funzionale camminare con assistenza vs camminare senza problemi	0,020	1,52	1,07–2,17
Stato funzionale sedia a rotelle vs camminare senza problemi	< 0,001	2,92	1,84–4,63
Stato funzionale allettato vs camminare senza problemi	< 0,001	5,36	2,79–10,26
Sito			
A vs E	0,758	0,90	0,45–1,79
B vs E	0,642	1,22	0,53–2,82
C vs E	< 0,001	3,08	1,70–5,56
D vs E	0,338	1,32	0,75–2,34
F vs E	0,118	1,61	0,89–2,92
Seguito il percorso per CAP, uso parziale vs N	0,094	0,70	0,46–1,06
Seguito il percorso per CAP, sì vs no	0,059	0,65	0,41–1,02
Antibiotico-terapia, solo levofloxacina vs altri antibiotici	< 0,001	0,46	0,34–0,63
Antibiotico-terapia, cefuroxima più azitromicina vs altri antibiotici	0,314	0,68	0,32–1,45
Consulto con specialisti infettivologi/pneumologi, sì vs no	< 0,001	1,94	1,33–2,84

*Statistica c = 0,844, valore per il test di Hosmer e Lemeshow sulla mancanza di adattamento = 0,7587.

(102,2 vs 121,8) ed una più bassa percentuale di pazienti nelle classi di rischio IV e V (73% vs 86%). Vi erano differenze importanti nella mortalità in base al luogo di ospedalizzazione, con tassi di mortalità che variavano dal 5,9 al 13,3%. Come osservato nell'analisi multivariata, dopo aver effettuato contemporaneamente le correzioni per altri fattori il luogo di cura è rimasto un predittore significativo di mortalità.

Il tipo di antibiotico-terapia sembrava influenzare il tasso di mortalità. Il tasso di mortalità fra i 1672 pazienti trattati soltanto con levofloxacina era del 5,3%, mentre è morto il 5,4% dei 166 pazienti trattati con cefuroxima più azitromicina. Il tasso di mortalità fra i 1205 pazienti che hanno ricevuto un altro antibiotico o un'associazione di antibiotici era del 12,2%. È degno di nota che l'intervallo di tempo tra la presentazione al pronto soccorso alla prima dose di antibiotico non ha influenzato la mortalità. Possiamo aggiungere ai dati forniti in Tabella 1 i tassi di mortalità per i 1235, 1078 e 924 pazienti che hanno ricevuto antibiotici da 0 a 4, da 4 a 8 e > 8 h dopo la presentazione al pronto soccorso che erano rispettivamente del 9,2%, 8,6% e 8,7%. Eliminando dai dati precedenti i pazienti che hanno ricevuto antibiotici prima della presentazione al pronto soccorso, il numero dei pazienti passava a 1028, 876 e 712, per 0-4 h, 4-8 h e > 8 h, rispettivamente; e i tassi di mortalità corrispondenti all'8,3%, 7,9% e 8,4%.

1973 pazienti (64,8%) hanno ricevuto un solo antibiotico per il trattamento della polmonite. La maggior parte di questi, 1838 pazienti (93%), soltanto levofloxacina. 188 pazienti (6,2%) solo cefuroxima e azitromicina. Altri 628 pazienti hanno ricevuto due antibiotici, 406 tre, 121 quattro e 77 pazienti cinque o più antibiotici. In molti casi, il maggior numero di antibiotici era il risultato di una terapia sequenziale.

Nell'analisi multivariata si associavano significativamente con la mortalità cinque fattori (Tabella 3): punteggio di gravità della polmonite, età più avanzata, luogo di cura, consulenza di uno pneumologo o di un infettivologo e stato funzionale al momento del ricovero (si associavano con l'aumento della mortalità l'impiego della sedia a rotelle o l'essere costretto a letto al momento del ricovero in ospedale). Un quinto fattore – trattamento solo con levofloxacina – era protettivo per mortalità. Inoltre, la compliance con il percorso era poco associata con la riduzione della mortalità, dato che la significatività non era così forte come nel caso di altri fattori identificati in precedenza.

La Tabella 4 confronta i dati dei soggetti morti precocemente, entro 5 giorni dal ricovero in ospedale, rispetto a quelli morti più tardivamente, ≥ 5 giorni dopo il ricovero. La Tabella 5 mostra i fattori associati con la mortalità precoce e tardiva nell'analisi multivariata. Un maggiore punteggio di rischio di gravità della polmonite, l'età più avanzata, il luogo di ospedalizzazione, lo stato funzionale e la consulenza con uno pneumologo o un infettivologo erano associati in maniera indipendente con mortalità sia precoce che tardiva. Al contrario, l'impiego completo o parziale del percorso per la polmonite si associava poco ad una ridotta mortalità precoce, ma non ha avuto effetti sulla tardiva. Una bassa conta linfocitaria ed un alto livello di potassio si associavano a mortalità precoce, ma non tardiva. Il tipo di antibiotico-

Tabella 4—*Confronto dei pazienti che sono morti entro 5 giorni dal ricovero ospedaliero (precoce) vs quelli che sono morti > 5 giorni (tardiva) dopo il ricovero**

Variabili	Momento della morte			Totale (n = 3043)	Valore di p
	Vivi (n = 2797)	Mortalità precoce (≤ 5 giorni) (n = 100)	Mortalità tardiva (> 5 giorni) (n = 146)		
Età	68,5 ± 17,8	81,9 ± 9,5	80,7 ± 11,7	69,6 ± 17,7	< 0,0001
Punteggio di rischio	98,1 ± 33,7	141,7 ± 31,2	132,8 ± 30,0	101,2 ± 35,1	< 0,0001
Ore dal momento della presentazione al pronto soccorso alla somministrazione dei primi antibiotici, ore	8,4 ± 13,3	8,3 ± 13,2	9,6 ± 18,2	8,5 ± 13,6	0,6183
Durata della degenza, giorni	10,7 ± 13,3	3,4 ± 1,8	22,2 ± 18,1	11,0 ± 13,7	< 0,0001
Reddito familiare medio, migliaia	39,3 ± 12,2	40,6 ± 11,6	40,4 ± 13,0	39,4 ± 12,2	0,3651
Sesso maschile	1464	52	82	1598	0,6647
Classe di rischio					
1	60	0	0	60	< 0,0001
2	532	2 (0,3)	3 (0,5)	537	
3	568	1 (0,2)	11 (1,8)	580	
4	1152	34 (2,7)	46 (3,7)	1232	
5	485	63 (9,9)	86 (13,5)	634	
Sito					
A	398	13 (3)	15 (3,5)	426	0,0035
B	162	5 (2,8)	6 (3,4)	173	
C	396	28 (6,1)	33 (7,2)	457	
D	948	24 (2,3)	51 (4,9)	1023	
E	317	10 (2,9)	10 (2,9)	337	
F	576	20 (3,1)	31 (4,9)	627	
Antibiotico terapia					
Solo levofloxacina	1583	38 (2,3)	51 (3)	1672	< 0,0001
Cefuxorime più azitromicina	157	6 (3,6)	3 (1,8)	166	
Altro	1057	56 (4,6)	92 (7,6)	1205	
Linfociti < 1,0 X 10^9/L	1327	67 (4,5)	78 (5,2)	1472	< 0,0003
Creatinina > 125 mmol/L	563	49 (7,5)	39 (5,9)	651	< 0,0001
Potassio, mmol/L					
Sconosciuto	126	3 (2,3)	1 (0,7)	130	< 0,0001
Normale	2142	65 (2,8)	113 (4,8)	2320	
< 3,5	368	10 (2,5)	16 (4)	394	
> 5,0	161	22 (11)	16 (8)	199	

*I dati sono presentati come media ± DS, n. o n. (%).

terapia ha avuto effetti sulla mortalità tardiva ma non su quella precoce. Il trattamento con solo levofloxacina o con cefuroxima più azitromicina si associava ad una ridotta mortalità rispetto al trattamento con altri antibiotici. Solo uno dei pazienti con un livello di potassio > 5 mmol/L aveva insufficienza renale cronica ed era in dialisi; tuttavia, altri 14 avevano livelli di creatinina > 500 mmol/L che indicavano un'insufficienza renale acuta.

Discussione

È evidente che ci sono molti fattori che contribuiscono alla mortalità dei pazienti che richiedono l'ospedalizzazione per il trattamento della CAP. Possono essere raggruppati in fattori dipendenti da: paziente, processi di cura, medico e altri fattori. Fine e collaboratori[8] hanno elaborato un punteggio di gravità della polmonite basato su 20 item che comprendevano elementi demografici, comorbilità, riscontri obiettivi clinici e dati di laboratorio e radiografici. I punteggi variavano da 0 (non veniva assegnato alcun punto ai pazienti con età ≤ 50 anni senza comorbilità e nessuna alterazione fisiologica) a 250, con un punteggio più alto che indicava una polmonite più grave. Nello studio originale, i pazienti erano raggruppati in cinque categorie di rischio per mortalità; le classi da I a III (≤ 90 punti) sono a basso rischio di morte, mentre il tasso di mortalità della classe IV era del 9% e del 27% nella classe V. Dato che la mortalità dei pazienti delle classi di rischio I e II nel nostro studio era molto bassa ed insufficiente per effettuare delle stime, la gravità della polmonite è stata analizzata come un punteggio continuo. Sebbene l'età sia il maggior determinante del punteggio di rischio di Fine (viene dato un punto per ogni

Tabella 5—*Analisi di regressione logistica multivariata dei fattori importanti per la mortalità precoce (entro 5 giorni) e tardiva (> 5 giorni)*

Effetto	Mortalità precoce		Mortalità tardiva	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Punteggio di rischio (per punto aggiuntivo)	1,024*	1,014–1,033	1,025*	1,018–1,033
Età (per anno aggiuntivo)	1,044*	1,016–1,074	1,028*	1,009–1,047
Sito				
A vs E	0,581	0,185–1,817	0,863	0,315–2,361
B vs E	1,594	0,443–5,735	1,089	0,295–9,014
C vs E	3,157*	1,241–8,032	2,924*	1,265–6,758
D vs E	0,672	0,254–1,755	1,533	0,690–3,494
F vs E	1,370	0,523–3,586	1,597	0,689–3,703
Stato funzionale				
Cammina con assistenza vs cammina non assistito	1,810	0,967–3,388	1,229	0,771–1,959
Sedia a rotelle vs cammina non assistito	3,313*	1,457–7,533	1,921*	1,037–3,558
Allettato vs cammina non assistito	8,287*	2,877–23,866	3,657*	1,456–9,146
Consulenza – infettivologo/pneumologo	1,965	0,984–3,923	2,468*	1,559–3,905
Uso parziale o non uso del percorso	0,453*	0,233–0,882	1,459	0,760–2,873
Percorso completamente utilizzato	0,443*	0,216–0,909	1,184	0,596–2,354
Levofloxacina vs altri	0,643	0,380–1,090	0,433*	0,289–0,647
Cefuroxima/azitromicina vs altri	0,976	0,301–3,160	0,223*	0,051–0,975
Linfociti < 1 sì vs no	2,047*	1,206–3,477	1,051	0,716–0,975
Potassio > 5,0 vs normale	2,759*	1,411–5,397	0,888	0,950–1,929
Sostanze d'abuso sì vs no	2,795*	1,091–7,161		

*Statisticamente significativo.

anno di età per i soggetti maschi e vengono sottratti 10 punti dall'età totale nei soggetti di sesso femminile), abbiamo trovato che l'aumento dell'età ha contribuito al rischio di mortalità oltre quanto gli venga attribuito nel punteggio di gravità. Di conseguenza, nel modello finale di regressione logistica a causa di fattori confondenti residui abbiamo effettuato altre correzioni per l'età. È stata osservata un'ulteriore associazione indipendente fra età e mortalità sia nel modello di regressione logistica multivariata che nel modello dei rischi proporzionali di Cox.

Il punteggio di gravità della polmonite non considera altri fattori che potrebbero essere importanti per la mortalità come lo stato funzionale, il luogo di cura e i processi di cura. Anche l'etnia è un fattore importante che influenza la mortalità dovuta alla polmonite. Haas e coll.[15] hanno trovato che gli ispanici e gli asiatici americani hanno un più basso rischio di morte per CAP rispetto ai bianchi della California. In uno studio, gli uomini afro-americani ricoverati presso gli ospedali per i veterani degli Stati Uniti avevano una più bassa mortalità aggiustata per il rischio per diverse malattie, compresa la polmonite.[16] La maggior parte della popolazione di Alberta è composta da bianchi. 113 dei nostri pazienti (3,7%) erano indigeni del Canada. In uno studio su un database amministrativo di tutte le persone di Alberta ricoverate in ospedale con polmonite in un periodo di 5 anni, i pazienti con stato di indigeno riconosciuto costituivano il 7% dei 43642 pazienti che componevano la popolazione in studio.[17] In quello studio, lo stato di indigeno non era associato ad un aumento della mortalità. Nel presente studio, il tasso di mortalità tra la discendenza indigena era molto bassa e pari allo 0,8%. Tuttavia, questi pazienti erano considerevolmente più giovani della restante popolazione affetta da polmonite e con maggiore probabilità appartenenti alle classi di rischio da I a III.

Un importante riscontro di questo studio è stato il contributo dello stato funzionale al momento del ricovero ospedaliero come predittore indipendente di mortalità. Di conseguenza, i pazienti che si trovavano in sedia a rotelle o allettati erano da 1,4 a 4 volte, rispettivamente, più a rischio di morte rispetto ai pazienti che camminavano senza problemi. 219 persone (7,1%) utilizzavano la sedia a rotelle e 103 persone (3,3%) erano costrette a letto. In uno studio caso-controllo su 101 pazienti con ≥ 65 anni di età con polmonite, Riquelme e coll.[18] hanno riportato un tasso grezzo di mortalità del 26%. Lo stato di allettato presentava un rischio relativo di mortalità di 10,75.[19] In uno studio su pazienti con BPCO, Oga e coll.[20] hanno notato che la capacità di esercizio e lo stato di salute erano predittori significativi della mortalità indipendentemente dall'età o dalla limitazione al flusso aereo. Davis e collaboratori[21] hanno studiato persone ammesse in un ospedale terziario universitario fra il 1987 e il 1992 per malattie cerebro-vascolari o polmonite. Essi hanno trovato che lo stato funzionale aveva un valore predittivo di morta-

lità intraospedaliera pari ai dati di laboratorio. Infatti, la necessità di assistenza totale per andare in bagno era il miglior predittore singolo di mortalità intraospedaliera.

In un bellissimo studio, Salive e coll.[19] hanno seguito 6234 uomini e 3035 donne ≥ 65 anni di età fino a 6 anni. 243 uomini e 160 donne sono morte per polmonite. Le limitazioni delle attività della vita quotidiana e le alterazioni cognitive erano associate in maniera indipendente con un rischio significativamente aumentato di mortalità per polmonite.

Il trattamento esclusivo con levofloxacina era associato ad un'importante riduzione della mortalità. Dato che questo non era un trial clinico randomizzato, è difficile concludere che tale effetto fosse unicamente dovuto all'antibiotico. Il percorso ha incoraggiato l'impiego di levofloxacina ed il fatto che i pazienti trattati soltanto con levofloxacina avessero una bassa mortalità potrebbe anche indicare che i medici raramente cambiano la terapia ai pazienti che rispondono al trattamento; infatti, ciò è per definizione confondente. Ciò indica anche che la cura standard con antibiotici secondo le linee guida[7] porta ad una più bassa mortalità. Inoltre questa osservazione non dimostra la superiorità di un chinolonico sull'associazione cefalosporina/macrolide. È degno di nota, tuttavia, il non aver trovato che la somministrazione di un'antibiotico-terapia > 8 h dopo la presentazione al pronto soccorso si associasse ad un aumento della mortalità, così come descritto da altri.[22,23] Recentemente, Silber e coll.[24] non sono stati capaci di dimostrare un'associazione tra l'intervallo di tempo trascorso dall'arrivo al pronto soccorso fino alla terapia antibiotica e il tempo necessario per raggiungere una stabilità clinica o la mortalità in pazienti con CAP. In una malattia che tipicamente inizia alcuni giorni prima che il paziente si presenti in ospedale, appare insolito che un ritardo di poche ore nella somministrazione di un antibiotico si associ ad un aumento del tasso di mortalità. In assenza di dati da trial clinici controllati e randomizzati, è difficile essere sicuri che questo rappresenti un riscontro reale, sebbene risulti appropriato come standard di cura somministrare l'antibiotico-terapia tempestivamente. È importante notare che il nostro studio e quello di Silber e coll.[24] differivano dai due studi[22,23] che hanno evidenziato un aumento del tasso di mortalità se si prolungava l'intervallo di tempo dall'arrivo al pronto soccorso fino alla somministrazione della prima dose di antibiotici, in quanto entrambi gli studi si sono occupati di pazienti Medicare che per definizione sono tutti con età > 65 anni. Inoltre è degno di nota che Houck e coll.[23] non abbiano potuto dimostrare tale effetto nei soggetti che avevano ricevuto l'antibiotico prima della presentazione in ospedale.

Il trattamento all'ospedale C dopo la correzione per gli altri fattori rappresentava un fattore di rischio indipendente di aumento della mortalità nei modelli globale, precoce e tardivo di mortalità. I fattori legati all'ospedale come lo stato di insegnamento, il tipo di amministrazione e la sede si associano a differenze nella mortalità per diverse condizioni.[25,26] Il ridotto organico di infermieri negli ospedali è stato anche associato con l'aumento della mortalità.[27] Nel nostro studio, l'ospedale con il tasso di mortalità più alto è uno dei tre ospedali di Edmonton che non hanno un presidio medico fisso. In associazione con gli altri ospedali, è parte di un'autorità sanitaria regionale sotto un'unica amministrazione. Nel nostro studio non abbiamo esaminato i tipi di organici degli infermieri. Una maggiore esperienza del medico sulla polmonite, come indicato dal numero di pazienti trattati in ospedale per tale malattia ogni anno, si riflette in un più basso tasso di mortalità.[17] Di conseguenza, esistono almeno due fattori che potevano differire negli ospedali con un più alto tasso di mortalità. Alla fine del primo anno di studio, quando abbiamo notato il più alto tasso di mortalità dell'ospedale C, abbiamo revisionato tutte le morti per polmonite e abbiamo notato solo una morte prevenibile.

La necessità di consulenza da parte di un infettivologo o di uno pneumologo si associava ad un più alto tasso di mortalità. La consulenza diventava probabile nel caso di deterioramento della condizione o di una specifica complicanza; di conseguenza indicava un decorso ospedaliero complicato, cioè confondente per definizione. Il punteggio di gravità della polmonite misura soltanto la gravità al momento del ricovero in ospedale. Una malattia è dinamica e sono necessarie misurazioni seriate della sua gravità per comprenderne il seguente decorso.

Uno dei più interessanti riscontri del nostro studio è che i fattori di rischio per la mortalità precoce e tardiva differivano in maniera sostanziale. Il tipo di antibiotico-terapia ha influenzato soltanto la mortalità tardiva. Austrian e Gold,[28] in un ampio studio sulla polmonite pneumococcica batteriemica nei primi anni '60, hanno notato che il trattamento con penicillina non aveva effetto sulla mortalità nei primi 4 giorni della malattia. Mortensen e coll.[29] hanno determinato con attenzione le cause di morte dei 208 pazienti (9%) che sono morti entro 90 giorni dall'arruolamento nel loro studio sulla CAP. Il 53% delle morti era legato alla polmonite. I fattori predittivi della mortalità legata alla polmonite comprendevano l'ipotermia, uno stato mentale alterato, l'aumento dei livelli sierici di urea, un'epatopatia cronica, leucopenia e ipossiemia. I fattori predittivi di mortalità non legata alla polmonite comprendevano la demenza, condizioni di immunosoppressione, tu-

more attivo, ipertensione sistolica, sesso maschile e infiltrati polmonari multilobari. L'età più avanzata e l'evidenza di aspirazione erano predittivi di mortalità sia legata che non alla polmonite.

In uno studio su 157 pazienti con ARDS grave (sindrome respiratoria acuta grave), il 98% presentava linfopenia (< 1 X 10^9/L).[28] La linfopenia nei pazienti con sindrome respiratoria acuta grave ha raggiunto il picco alla settimana 2. Abbiamo effettuato la conta linfocitaria solo al momento del ricovero in ospedale. Nel nostro studio, il 67% dei soggetti che sono morti entro 5 giorni dal ricovero in ospedale erano linfopenici all'ammissione contro il 29% dei sopravvissuti. Per i soggetti che sono morti > 5 giorni dopo l'ammissione in ospedale, il 53,4% era linfopenico contro il 43,8% dei sopravvissuti. Chiaramente, il ruolo dei linfociti nella mortalità legata alla polmonite richiede ulteriori indagini. Dovrebbe essere segnalato che lo stato HIV non ha svolto alcun ruolo nel predire la mortalità da linfopenia. Facevano parte del nostro studio solo 25 pazienti HIV-positivi e nessuno è morto in ospedale. La linfopenia è anche un marker di malnutrizione. In uno studio, la malnutrizione si associava ad una mortalità più elevata fra gli uomini (ma non fra le donne) con polmonite.[31] L'iperkaliemia nel nostro studio era un importante predittore di mortalità precoce. In uno studio di 463 pazienti con CAP in Cile, l'8% dei quali morti in ospedale, l'iperkaliemia era uno dei 25 fattori associati a mortalità.[32] Dato che diversi dei nostri pazienti avevano insufficienza renale acuta, è probabile che ciò abbia svolto un ruolo nel determinare l'iperkaliemia.

Il nostro studio ha molti punti di forza. È prospettico e sono stati arruolati tutti i pazienti con diagnosi di CAP. Le limitazioni del nostro studio comprendono il fatto che la nostra definizione di caso ha permesso ai non radiologi di diagnosticare la polmonite alla radiografia del torace. Circa il 25% dei pazienti avevano una radiografia del torace interpretata da un radiologo come "non polmonite". Tuttavia è ben nota la variabilità interosservatore ed intraosservatore tra i radiologi nell'interpretazione delle radiografie del torace di pazienti con possibile polmonite.[33] I broncogrammi aerei, l'atelettasia e la BPCO di solito non sono riconosciuti dai non radiologi.[33] Alcuni pazienti con radiografie lette dai radiologi come non polmonite avevano di fatto la polmonite. In uno studio[34] in cui sono stati confrontati contemporaneamente TC ad alta risoluzione (HRCT) e radiografie del torace in 47 pazienti che si sono presentati con presunta CAP, l'HRCT ha identificato tutti e 18 i casi che erano manifesti alla radiografia del torace e altri 8 casi. Di conseguenza, in questo studio 8 di 26 polmoniti (31%) non sono state identificate alla radiografia del torace.[33] In uno studio molto simile[35] effettuato su 54 pazienti ospedalizzati, le informazioni supplementari fornite dall'HRCT hanno comportato variazioni del piano terapeutico nel 39% dei pazienti.

In conclusione, abbiamo dimostrato che i seguenti fattori sono associati in maniera indipendente con la mortalità dei pazienti con CAP che richiedono il ricovero in ospedale: punteggio di gravità della polmonite, età avanzata, stato funzionale al momento del ricovero in ospedale e necessità di una consulenza con uno pneumologo o un infettivologo. Il trattamento esclusivo con levofloxacina era associato a un ridotto rischio di mortalità. Abbiamo anche dimostrato che alcuni dei fattori associati a mortalità precoce differiscono da quelli associati a mortalità tardiva.

RINGRAZIAMENTO: Ringraziamo le seguenti infermiere del percorso per la CAP: JoAnne de Jager, Linda Gardner, Lynne Korobanik, Tammy Pfeiffer, Cynthia Proskow, Sue Marshall, Nancy Baker, Nan Horne e Fredrika Herbert. Lo staff di EPICORE ha effettuato il trattamento dei dati di questo progetto e Jane Huang ha aiutato nell'analisi dei dati.

Bibliografia

1 Jokinen C, Heiskanen L, Junvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. Am J Epidemiol 1993; 137:977–988
2 Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. Eur Respir J 1997; 10:1530–1534
3 Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, et al. Mortality during hospitalization for pneumonia in Edmonton, Alberta is associated with physician volume. Eur Respir J 2003; 22:148–155
4 Lave JR, Fine MJ, Sankey SS, et al. Hospitalized pneumonia: outcomes, treatment patterns and costs in urban and rural areas. J Gen Intern Med 1996; 11:415–421
5 Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, et al. Evidence-based disease management. JAMA 1997; 278:1687–1692
6 Capital Health Home Page, 2003. Available at: http://www.capitalhealth.ca; accessed March 22, 2005
7 Marrie TJ, Michalyk D, Man P, et al. A critical pathway for treating community-acquired pneumonia. Can J Contin Med Ed 2001; 13; 1:43–59
8 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243–250
9 Halm E, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time of clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. JAMA 1998; 279: 1452–1457
10 Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up and Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991; 38:142–148
11 Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. JAMA 1993; 269:2386–2391
12 Census metropolitan area, census agglomeration, and census tract (CMA/CA/CT) reference maps, 1996 census. Ottawa, Canada, Statistics Canada, 1997; 92F0092XPB

13 Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983; 70:41–55
14 D'agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med 1998; 17:2265–2281
15 Haas JS, Dean ML, Hung YY, et al. Differences in mortality among patients with community-acquired pneumonia in California by ethnicity and hospital characteristics. Am J Med 2003; 114:660–664
16 Jha AK, Shlipak MG, Hosmer W, et al. Racial differences in mortality among men hospitalized in the Veterans Affairs Health Care System. JAMA 2001; 285:297–303
17 Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, et al. Mortality during hospitalization for pneumonia in Edmonton, Alberta, Canada is associated with physician volume. Eur Respir J 2003; 22:148–155
18 Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1450–1455
19 Salive ME, Satterfield S, Ostfeld AM, et al. Disability and cognitive impairment are risk factors for pneumonia-related mortality in older adults. Public Health Rep 1993; 108:314–322
20 Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:544–549
21 Davis RB, Iezzoni LI, Phillips RS, et al. Predicting in-hospital mortality: the importance of functional status. Med Care 1995; 33:906–921
22 Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997; 278:2080–2084
23 Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164:637–644
24 Silber SH, Garrett C, Singh R, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to severe community-acquired pneumonia. Chest 2003; 124:1798–1804
25 Hartz AJ, Krakauer H, Kuhn EM, et al. Hospital characteristics and mortality rates. N Engl J Med 1989; 321:1720–1725
26 Polanczyk CA, Lane A, Coburn M, et al. Hospital outcomes in major teaching, minor teaching, and non-teaching hospitals in New York State. Am J Med 2002; 112:255–261
27 Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, et al. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout and job dissatisfaction. JAMA 2002; 288:1987–1993
28 Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med 1964; 60:759–776
29 Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results of the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. Arch Intern Med 2002; 162:1959–1964
30 Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. BMJ 2003; 326:1358–1362
31 LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, et al. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. Public Health Rep 1989; 104:350–360
32 Saldias F, Mardonez JM, Marchesse M, et al. Community-acquired pneumonia in hospitalized adult patients: clinical presentation and prognostic factors. Rev Med Chil 2002; 130:1373–1382
33 Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. Arch Intern Med 1994; 154:2729–2732
34 Syrjala H, Broas M, Suramo I, et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1998; 27:358–363
35 Beall DP, Scott WW, Kuhlman JE, et al. Utilization of computed tomography in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Maryland Med J 1998; 47:182–187

Rapporto FEV_1/FEV_6 e FEV_6 come alternativa al rapporto FEV_1/FVC e FVC nella valutazione spirometrica di ostruzione e restrizione delle vie aeree*

Jan Vandevoorde, MD; Sylvia Verbanck, PhD; Daniel Schuermans; Jan Kartounian, MD; Walter Vincken, MD, PhD, FCCP

Obiettivo dello studio: **Valutare l'utilizzo del rapporto FEV_1/ volume espiratorio forzato a 6 secondi (FEV_6) come alternativa al rapporto FEV_1/FVC e FVC nella valutazione rispettivamente di ostruzione delle vie aeree e restrizione polmonare.**
Ambientazione dello studio: **Laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Academic Hospital of the Free University of Brussels.**
Partecipanti: **Un totale di 11676 esami spirometrici sono stati analizzati su soggetti con le seguenti caratteristiche: razza bianca, età compresa tra 20 e 80 anni, 7010 uomini e 4666 donne, capaci di espirare per almeno 6 secondi.**
Metodi: **Valori standardizzati e pubblicati sono stati usati per determinare i limiti inferiori alla norma (LLN) per FEV_6, FVC, FEV_1/FEV_6, e FEV_1/FVC. È stato considerato ostruito un soggetto con il FEV_1/FVC al di sotto del suo LLN. Un pattern spirometrico di tipo restrittivo è stato definito da un FVC al di sotto del suo LLN, in assenza di ostruzione. Da questi dati, sono stati calcolati la sensibilità e la specificità per FEV_1/FEV_6 e FEV_6.**
Risultati: **Per la diagnosi spirometrica di ostruzione delle vie aeree, la sensibilità del rapporto FEV_1/FEV_6 era del 94,0% e la specificità era del 93,1%, i valori predittivi positivi (VPP) e i valori predittivi negativi (VPN) erano rispettivamente dell'89,8% e 96,0%. La prevalenza di ostruzione nell'intera popolazione studiata era del 39,5%. Per la definizione spirometrica di un modello restrittivo, la sensibilità di FEV_6 era dell'83,2% e la specificità era del 99,6%; i VPP e i VPN erano del 97,4% e 96,9%, rispettivamente. La prevalenza di un modello restrittivo era del 15,7%. Risultati analoghi sono stati ottenuti per maschi e femmine. Quando l'interpretazione diagnostica era compresa tra i due indici, i valori misurati erano vicini ai LLN.**
Conclusioni: **Il rapporto FEV_1/FEV_6 può essere usato come una valida alternativa al rapporto FEV_1/FVC nella diagnosi di ostruzione delle vie aeree, specialmente per predire popolazioni ad alto rischio per BPCO in prima istanza. Il FEV_6 è un sostituto accettabile della FVC nella definizione di un modello spirometrico di tipo restrittivo. L'utilizzo del FEV_6 in alternativa al FVC ha il vantaggio che la fine di un esame spirometrico è definita più esplicitamente ed è più facile da realizzare.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:28-32)

Parole chiave: BPCO; volume espiratorio forzato; volume espiratorio forzato espirato in 6 secondi; prove di funzionalità respiratoria; spirometria

Abbreviazioni: FEV_6 = volume espiratorio forzato espirato in 6 secondi; FET = tempo di espirazione forzato; LLN = limiti inferiori alla norma; NHANES III = terzo studio nazionale salute e nutrizione; VPN = valore predittivo negativo; PPV = valore predittivo positivo

La spirometria è la prova di funzionalità respiratoria più utilizzata. È un test relativamente semplice, non invasivo che misura il volume d'aria espulso dai polmoni completamente insufflati in funzione

*Dal Department of General Practice (Dott. Vandevoorde e Kartounian), Dutch-Speaking University of Brussels (VrijeUniversiteit Brussel), Brussels; Respiratory Division (Dott.Verbanck Vincken e Sig. Schuermans), Academic Hospital, Dutch-speaking University of Brussels, Brussels, Belgio.
Manoscritto ricevuto il 20 luglio 2004; revisione accettata il 4 novembre 2004.

Corrispondenza: Jan Vandevoorde, MD, Dutch-Speaking University of Brussels (Vrije Universiteit Brussel), Department of General Practice, Laarbeeklaan 103, B-1090 Brussels, Belgio; e-mail: Jan.Vandevoorde@vub.ac.be
(CHEST 2005; 127:1560-1564)

del tempo.[1,2] L'esame spirometrico è un'indagine essenziale nella diagnosi di ostruzione delle vie aeree e può essere esteso alla diagnosi di restrizione. In ogni modo, la variabilità delle misurazioni spirometriche è maggiore che in altri test clinici poiché il risultato dipende in maniera determinante dallo sforzo eseguito dai pazienti e dai tecnici.[1] Lo sforzo di espirare completamente l'aria contenuta nei polmoni per ottenere la FVC può essere particolarmente difficile per alcuni pazienti.

La spirometria dovrebbe essere usata in prima istanza come strumento di prevenzione nella diagnosi di BPCO in tutti pazienti fumatori con più di 45 anni, così come in quelli che presentano sintomi di tipo respiratorio. È necessario pertanto che la spirometria sia facilmente riproducibile. Recentemente, è stata data crescente attenzione all'uso del volume forzato espiratorio in 6 secondi (FEV_6) come alternativa al FVC.[2] Durante il terzo studio nazionale salute e nutrizione (NHANES III),[3] sono stati ottenuti valori di riferimento, inclusi i limiti inferiori alla norma (LLN), per FEV_6 ed il rapporto FEV_1/FEV_6, e più recentemente per gli indici relativi come il flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% del più grande volume ottenuto durante i primi 6 secondi di un FVC (FEF 25-75% 6).[4]

I dati dello Studio sulla salute del polmone hanno dimostrato che il rapporto FEV_1/FEV_6 è utile in modo analogo al rapporto FEV_1/FVC nel predire la riduzione della funzione polmonare in adulti fumatori durante un follow up di 5 anni.[5] Un studio di Swanney e coll.[6] ha già dimostrato che il FEV_6 è un'alternativa accettabile al FVC nella determinazione di ostruzione e restrizione delle vie aeree. Comunque, come indicato da questi autori, le loro scoperte avrebbero bisogno ancora di conferme, sopratutto per la determinazione di restrizione polmonare. Nel presente studio, abbiamo esaminato una popolazione circa 40 volte più grande rispetto ai precedenti studi, e sono stati studiati separatamente i dati per le popolazioni maschili e femminili.

Materiali e Metodi

Abbiamo analizzato i dati di pazienti adulti consecutivamente rivoltisi al laboratorio di fisiopatologia respiratoria dell'Ospedale Accademico dell'Università di Brussels (Vrije Universiteit Brussel) tra febbraio 1992 e dicembre 2000. La spirometria è stata eseguita con un sensore di flusso di massa (modello 2200; SensorMedics; Yorba Linda, CA) da parte di tecnici addestrati ed esperti di funzione respiratoria secondo le linee guida della European Respiratory Society.[7]

Per la diagnosi spirometrica di ostruzione delle vie aeree o di restrizione, abbiamo usato le equazioni NHANES III[3] per calcolare il LLN per FEV_1, FEV_6, FVC, FEV_1/FEV_6 e FEV_1/FVC. Il LLN è stato calcolato come predetto –1645 x ES della stima, che corrisponde al quinto percentile, ed equazioni separate sono state sviluppate per bianchi, neri (afro-americani) e messicano-americani tra 18 e 80 anni. Questo studio ha anche fornito equazioni di regressione separate per maschi bianchi tra 20 e 80 anni e donne bianche tra 18 e 80 anni. Il nostro studio è stato limitato ad adulti bianchi tra 20 e 80 anni. Abbiamo considerato un soggetto affetto da patologia ostruttiva delle vie aeree se il rapporto FEV_1/FVC era al di sotto del suo LLN, ed affetto da restrizione polmonare se l'FVC era sotto il suo LLN in presenza di un rapporto FEV_1/FVC normale. Abbiamo usato tavole 2 x 2 per calcolare la sensibilità e la specificità del rapporto FEV_1/FEV_6 sotto il suo LLN come fattore predittivo per ostruzione bronchiale. Analogamente è stata determinata la sensibilità e la specificità del FEV_6 come valore predittivo di restrizione polmonare. Per entrambi gli indici abbiamo calcolato anche il valore predittivo positivo (VPP) ed il valore predittivo negativo (VPN). Il VPP rappresenta la proporzione di pazienti con risultati anomali del test che presentano realmente malattia ed il VPN rappresenta la proporzione di pazienti con test respiratori normali senza malattia. Inoltre, in ogni analisi i casi discordanti, ad esempio falsi-positivi e falsi-negativi, sono stati esaminati attentamente. Risultati sono indicati per la popolazione maschile, femminile e totale. Per l'analisi statistica abbiamo usato un software statistico (SPSS 11.0; SPSS; IL di Chicago).

Risultati

Abbiamo avuto accesso ai dati di 50172 prove spirometriche. Abbiamo escluso 2726 prove (5,4%) dall'analisi perché non era stato raggiunto un tempo di espirazione di 6 secondi. Delle restanti 47446 prove, abbiamo deciso di considerare solamente una prova per paziente. Se un soggetto aveva condotto diversi esami spirometrici per un periodo di oltre

Tabella 1—*Caratteristiche demografiche, presenza e gravità di ostruzione delle vie aeree**

				Non ostruiti, N. (%)†			Ostruiti, N. (%)‡		
Soggetti	No.	Età mediana anni (range)	Altezza mediana cm (range)	Normale	Ristretto	Variante normale	Lieve	Moderato	Grave
Maschi	7010	60 (20-80)	173 (142-203)	3275 (46,7)	697 (9,9)	72 (1,0)	943 (13,5)	957 (13,7)	1066 (15,2)
Femmine	4666	56 (20-80)	163 (135-185)	2677 (57,4)	414 (8,9)	69 (1,5)	610 (13,1)	461 (9,9)	435 (9,3)
Totale	11676	59 (20-80)	170 (135-203)	5952 (51,0)	1111 (9,5)	141 (1,2)	1553 (13,3)	1418 (12,1)	1501 (12,9)

*Sono stati usati i LLN per FEV_1, FVC, e FEV_1/FVC, prelevati dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III.
†Totale non ostruiti, 7063 (60,5%).
‡Totale ostruiti, 4613 (39,5%).

nove anni, usavamo unicamente le misurazioni della sua ultima visita. Così, abbiamo ottenuto 12548 risultati consecutivi per diversi pazienti per un'ulteriore valutazione. Tre soggetti sono stati esclusi perché il valore di FEV_1 era stato perso. Altri 796 soggetti sono stati esclusi a causa della loro età (82 soggetti perché avevano meno di 20 anni, 714 soggetti avevano più di 80 anni). Infine, 73 soggetti sono stati esclusi perché non erano bianchi. Sono rimasti, pertanto, dati spirometrici di 11676 soggetti bianchi, 7010 uomini (60%) e 4666 donne (40%). Le caratteristiche soggettive sono mostrate nella Tabella 1; i LLN su FEV_1, FVC e FEV_1/FVC, come definiti dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III, sono stati usati per la diagnosi di ostruzione e di restrizione.[3] Il gruppo di pazienti con ostruzione bronchiale è stato suddiviso ulteriormente in sottogruppi secondo la gravità dell'ostruzione delle vie aeree, in accordo con la definizione della European Respiratory Society[8]: possibile variante normale ($FEV_1 \geq$ 100% del predetto), lieve (FEV_1 da ≥ 70% a < 100% del predetto), moderato (FEV_1 da ≥ 50% a < 70% del predetto), e grave (FEV_1 < 50% del predetto).

Diagnosi spirometrica di ostruzione

I risultati sono mostrati in Tabella 2. Per il totale della popolazione, la sensibilità del rapporto FEV_1/FEV_6 è stata del 94,0% e la specificità è stata del 93,1%. Il VPP del rapporto FEV_1/FEV_6 è stato dell'89,8%, ed il VPN è stato del 96,0%. La prevalenza di ostruzione bronchiale è stata di 4613 su 11676 soggetti (39,5%) [Tabella 2]. Risultati simili sono stati ottenuti quando abbiamo considerato maschi e femmine separatamente (Tabella 2). Nel sottogruppo maschile, i soggetti non ostruiti ed i soggetti ostruiti avevano rispettivamente un tempo medio di espirazione massima forzata (FET) di 8,8 ± 2,6 secondi e 10,9 ± 3,7 s [± DS]. Nel sottogruppo femminile, i soggetti non ostruiti e quelli ostruiti avevano un FET medio di 8,1 ± 2,1 secondi e 9,8 ± 3,1 secondi rispettivamente.

L'analisi dei 767 casi discordanti (falso-positivo e falso-negativo combinati) ha mostrato che la maggioranza dei casi discordi era molto vicino al loro LLN (Tabella 3). Nei 490 casi falsi-positivi, la differenza media tra il rapporto FEV_1/FVC e il rapporto

Tabella 3—*Risultati nei 767 casi discordanti nella diagnosi di ostruzione*

Risultati	N.		Differenza media con LLN, %	DS, %
Falsi- positivi	490	FEV_1 x 100/FVC	0,9	1,1
		FEV_1 x 100/FEV_6	–1,8	1,1
Falsi-negativi	277	FEV_1 x 100/FVC	–2,3	1,6
		FEV_1 x 100/FEV_6	0,9	1,3

Tabella 2—*Diagnosi di ostruzione delle vie aeree**

	FEV_1/FEV_6		
Variabili	Ostruzione	Assenza di ostruzione	Totale
Popolazione totale†			
FEV_1/FEV_6 ostruzione	4336	490	4826
FEV_1/FEV_6 non ostruzione	277	6573	6850
Totale	4613	7063	11676
Popolazione maschile‡			
FEV_1/FEV_6 ostruzione	2861	268	3129
FEV_1/FEV_6 non ostruzione	177	3704	3881
Totale	3038	3972	7010
Popolazione femminile§			
FEV_1/FEV_6 ostruzione	1475	222	1697
FEV_1/FEV_6 non ostruzione	100	2869	2969
Totale	1575	3091	4666

*Sono stati usati i LLN per FEV_1, FVC, e FEV_1/FVC, prelevati dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III.[3]

†Sensibilità, 94,0%; specificità, 93,1%; prevalenza di ostruzione, 39,5%; VPP, 89,8%; VPN, 96,0%.

‡Sensibilità, 94,2%; specificità, 93,3%; prevalenza di ostruzione, 43,3%; VPP, 91,4%; VPN, 95,4%.

§Sensibilità, 93,7%; la specificità, 92,8%; prevalenza di ostruzione, 33,8%; VPP, 86,9%; VPN, 96,6%.

Tabella 4—*Diagnosi spirometrica di restrizione**

	FVC		
	Ridotto	Normale	Totale
Popolazione totale†			
FEV6 ridotto	924	25	949
FEV6 normale	187	5927	6114
Totale	1111	5952	7063
Popolazione maschile‡			
FEV6 ridotto	573	18	591
FEV6 normale	124	3257	3381
Totale	69	3275	3972
Popolazione femminile§			
FEV6 ridotto	351	7	358
FEV6 normale	63	2670	2733
Totale	414	2677	3091

*Sono stati usati i LLN per FEV_1, FVC, e FEV_1/FVC, prelevati dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III.[3]

†Sensibilità, 83,2%; specificità, 99,6%; prevalenza di restrizione, 15,7%; VPP, 97,4%; VPN, 96,9%.

‡Sensibilità, 82,2%; specificità, 99,5%; prevalenza di restrizione, 17,5%; VPP, 97,0%; VPN, 96,3%.

§Sensibilità, 84,8%; la specificità, 99,7%; prevalenza di restrizione, 13,4%; VPP, 98,0%; VPN, 97,7%.

FEV_1/FEV_6 con il loro rispettivo LLN era di 0,9% (DS, 1,1%) e di –1,8% (DS, 1,1%). Nei 277 casi falsi-negativi, la differenza media tra il rapporto FEV_1/FVC e il rapporto FEV_1/FEV_6 col loro rispettivo LLN era di –2,3% (DS, 1,6%) e di 0,9% (DS, 1,3%). I risultati sono stati simili per entrambi i sessi (dati non mostrati).

Spirometria di restrizione

In tutti i soggetti con rapporto FEV_1/FVC normale, abbiamo considerato l'utilità di FEV_6 come surrogato del FVC nella definizione di un pattern spirometrico di tipo restrittivo. Per la popolazione totale, la sensibilità di FEV_6 è stata dell'83,2% e la specificità è stata del 99,6%. Il VPP è stato del 97,4%, e l'VPN è stato del 96,9%. In questo sottogruppo, la prevalenza del pattern restrittivo è stato di 1111 su 7063 soggetti (15,7%) [Tabella 4]. Risultati simili sono stati ottenuti separatamente per maschi e femmine (Tabella 4). Nel sottogruppo maschile, i soggetti non ristretti ed i soggetti ristretti avevano un FET medio di 8,9 ± 2,7 secondi e di 8,0 ± 1,9 secondi, rispettivamente. Nel sottogruppo femminile, i soggetti non ristretti e quelli ristretti avevano un FET medio di 8,2 ± 2,1 secondi e di 7,6 ± 1,8 secondi, rispettivamente.

L'analisi dei 212 dei casi discordanti (falsi-positivi e falsi-negativi combinati) ha mostrato che i valori maggiormente discordanti erano vicini al loro LLN (Tabella 5). Nei 25 casi falsi-positivi, la differenza media tra FVC e FEV_6 con i loro rispettivi LLN era di 0,2% (DS, 1,7%) e –2,9% (DS, 1,9%). Nei 187 casi falsi negativi, la differenza media tra FVC e FEV_6 con i loro rispettivi LLN era di –3,7% (DS, 1,6%) e 0,4% (DS, 1,6%). I risultati sono stati analoghi per entrambi i sessi (dati non mostrati).

Discussione

Diagnosi spirometrica di ostruzione

Lo scopo principale di questo studio è stato quello di determinare se la stessa diagnosi può essere fatta usando il rapporto FEV_1/FEV_6 invece del rapporto FEV_1/FVC. I nostri risultati mostrano valori molto soddisfacenti di sensibilità, di specificità, di predittività positiva (VPP) e negativa (VPN) del rapporto FEV_1/FEV_6 per entrambi i sessi (Tabella 2). In aggiunta, pressoché tutti i casi discordi erano vicini al LLN (Tabella 3). Le linee guida ATS stabiliscono che i LLN sono variabili e, pertanto, non dovrebbero essere considerati come limiti arbitrari che correttamente classificano tutti i pazienti in gruppi normali e patologici. I pazienti che presentano valori vicini ai limiti inferiori dovrebbero essere interpretati con cautela.[9] Dovrebbe essere anche considerato che variazioni degli indici spirometrici, sia al mattino che giorno per giorno, potrebbero spostare i risultati vicino i LLN, in relazione al tempo di durata del test. Inoltre, i pazienti con ostruzione hanno coefficienti di variazione per FEV_1 ed FVC che sono circa due volte quelli dei soggetti normali.[10]

Quando abbiamo confrontato i nostri risultati con quelli di Swanney e collaboratori,[6] abbiamo ottenuto valori lievemente più bassi di sensibilità e di specificità (94,0% e 93,1% nel nostro studio, contro 95,0% e 97,4% del loro studio). Il VPP nel nostro studio è più basso (89,8% contro 98,6%), mentre il nostro VPN è più alto (96,0% contro 91,1%). Tuttavia, nello studio di Swanney e coll. la popolazione esaminata (n = 337) ha mostrato una proporzione molto più alta di soggetti con ostruzione (65,6%) rispetto al nostro studio (n = 11676; 39,5% di ostruzione). Quindi, ci saremmo aspettati nel presente studio un VPP più basso e un VPN più alto.[11]

È importante sottolineare che i dati del nostro studio sono stati applicati ad una popolazione con un'elevata prevalenza di ostruzione delle vie aeree del 39,5% (43,3% negli uomini, 33,8% nelle donne). Diversi lavori[12-14] hanno riportato una prevalenza di BPCO nei fumatori dal 30 al 50%, se diagnosticata mediante spirometria. Da qui, l'uso del rapporto FEV_1/FEV_6 invece del rapporto FEV_1/FVC potrebbe essere molto utile in prima istanza, dove la spirometria può essere usata come metodo di screening per la precoce identificazione della BPCO in una popolazione ad alto rischio, ad esempio fumatori di età > 45 anni e soggetti con sintomi respiratori. Utilizzando il FEV_6 invece di FVC, sia nei pazienti ostruiti che nei ristretti, si hanno notevoli vantaggi: (1) è più facile per il paziente ed il tecnico, specialmente per i pazienti anziani e quelli con gravi patologie respiratorie[2]; (2) c'è una più precisa definizione alla fine della prova[2]; (3) c'è evidenza che il FEV_6 sia più riproducibile di FVC; (4) una manovra di durata minore riduce il rischio di sincope[2]; e (5) si riduce il tempo complessivo per compiere una prova.[2]

Tabella 5—*Risultati nei 212 casi discordanti nella diagnosi di pattern restrittivo*

Risultati	N.		Differenza media con LLN, %	DS, %
Falsi- positivi	25	FVC	0,2	1,7
		FEV_6	– 2,9	1,9
Falsi-negativi	187	FVC	– 3,7	1,6
		FEV_6	0,4	1,6

Spirometria di restrizione

La diagnosi di restrizione è basata sulla presenza di una ridotta capacità polmonare totale. Come stabilito dalle linee guida ATS, un FVC ridotto in presenza di un normale rapporto FEV_1/FVC può suggerire ma non diagnosticare la presenza di una patologia restrittiva.[9] Infatti, uno studio di Aaron e collaboratori[15] aveva mostrato che nei pazienti con un tipico pattern spirometrico restrittivo, meno del 60% aveva una restrizione reale quando veniva misurata la capacità polmonare totale (il VPP di FVC era del 58%). Tuttavia in questo studio[15] il VPN è stato del 95,4%, il che dimostra che la spirometria è molto utile per escludere un deficit restrittivo. Nel nostro studio abbiamo trovato un alto VPN quando abbiamo confrontato FEV_6 e FVC come fattore predittivo di un pattern restrittivo. Ciò dimostra che l'uso del FEV_6 è adatto per l'esclusione di restrizione.

Conclusioni

Questo studio dimostra che il rapporto di FEV_1/FEV_6 può essere usato come alternativa valida al rapporto FEV_1/FVC per la diagnosi di ostruzione delle vie aeree negli adulti. In aggiunta, il FEV_6 è un sostituto accettabile di FVC nell'esclusione di una patologia restrittiva.

È importante sottolineare che i nostri dati derivano da una popolazione adulta capace di espirare per più di 6 secondi con una prevalenza di ostruzione delle vie aeree di circa il 40% ed una prevalenza di un pattern spirometrico restrittivo di circa il 16% nel gruppo senza ostruzione. Così se il FEV_6 sembra avere una maggiore riproducibilità del FVC, ed i criteri di fine prova sono più facilmente noti, è possibile che il rapporto FEV_1/FEV_6 non sia solo utile, ma possa essere più accurato del rapporto FEV_1/FVC nella definizione di ostruzione delle vie aeree, soprattutto quando utilizzato in prima istanza nello screening di una popolazione ad alto rischio di BPCO.

Bibliografia

1 Crapo RO. Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994; 331:25–30

2 Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest 2000; 117:1146–1161

3 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:179–187

4 Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. Chest 2003; 124:1805–1811

5 Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV_1/FEV_6 predicts lung function decline in adult smokers. Respir Med 2002; 96:444–449

6 Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al. FEV_6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:917–919

7 Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993; 6(suppl):5s– 40s

8 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8:1398–1420

9 Medical Section of the American Lung Association. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144:1202–1218

10 Pennock BE, Rogers RM, McCaffree DR. Changes in measured spirometric indices: what is significant? Chest 1981; 80:97–99

11 Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1991; 85–91

12 Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Respir Med 2003; 97:115–122

13 Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, et al. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. Br J Gen Pract 2004; 54:201–206

14 Zieliñski J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. Chest 2001; 119:731–736

15 Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? Chest 1999; 115:869–873

Il diagramma proporzionale di Venn delle malattie ostruttive del polmone nella popolazione generale italiana*

Giovanni Viegi, MD; Gabriella Matteelli, MD; Anna Angino, BS;
Antonio Scognamiglio, MD; Sandra Baldacci, BSc; Joan B. Soriano, MD, PhD;
Laura Carrozzi, MD

***Obiettivi dello studio:* Il diagramma di Venn delle malattie ostruttive del polmone è stato recentemente quantificato. Abbiamo puntato a quantificare la proporzione della popolazione generale affetta da malattie croniche ostruttive del polmone e le combinazioni di asma, bronchite cronica (BC) ed enfisema, diagnosticate dal medico in due campioni di popolazione generale italiana, in rapporto all'ostruzione del flusso aereo (OA) determinata con la spirometria.**
***Disegno di studio e partecipanti:* Abbiamo analizzato i dati derivanti da due studi prospettici (4353 pazienti) condotti nell'area rurale del Delta del Po dal 1988 al 1991 e nell'area urbana di Pisa dal 1991 al 1993.**
***Risultati:* Le prevalenze di asma, BC ed enfisema sono state 5,3, 1,5 e 1,2% nel Delta del Po, e 6,5, 2,5 e 3,6% a Pisa. Un doppio diagramma di Venn, usato per quantificare la distribuzione di BC, enfisema ed asma, in relazione alla presenza/assenza di OA, ha identificato 15 categorie. OA isolata è stata la categoria più frequente (11,0% nel Delta del Po e 6,7% a Pisa), seguita da asma sola senza OA (3,3 e 4,3%, rispettivamente). La combinazione delle tre condizioni OLD è stata la sola categoria che ha sempre mostrato prevalenze più elevate per quelli con OA (0,20% nel Delta del Po e 0,16% a Pisa) piuttosto che per quelli senza (0,04 e 0,05%). Tra coloro con OLD od OA, il 61,4% nel Delta del Po ed il 38,2% a Pisa avevano OA isolata, il 24,8% ed il 41,9% OLD senza OA, ed il 13,8% ed il 19,9% presenza simultanea di OLD ed OA. In ambedue i sessi la frequenza di asma da sola diminuiva con l'età, mentre quella di OA isolata, BC-enfisema e la combinazione di asma e BC-enfisema aumentava.**
***Conclusioni:* Circa il 18% dei campioni della popolazione generale italiana ha riportato OLD o ha mostrato segni spirometrici di OA. I nostri dati confermano che il diagramma di Venn delle OLD può essere quantificato nella popolazione generale estendendo le categorie di malattie mutuamente esclusive (includendo diagnosi concomitanti di asma, bronchite cronica o enfisema) a 15.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:33-41)

Parole chiave: asma; BPCO; epidemiologia; morbilità; diagramma di Venn; malattie ostruttive croniche del polmone

Abbreviazioni: OA = ostruzione delle vie aeree; ATS = American Thoracic Society; BC = bronchite cronica; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease; NHANES = National Health and Nutrition Examination; OLD = malattie ostruttive del polmone; SCV = capacità vitale lenta

La BPCO è una causa molto importante di mortalità e morbilità in Europa.[1-3] L'asma è la condizione cronica più comune nei bambini e può essere diagnosticata a tutte le età.[4] Benché la BPCO e l'asma siano considerate entità diverse rispetto ai meccanismi fisiopatologici e cellulari,[5] è ben noto che l'asma cronica persistente può avere caratteristiche di ostruzione irreversibile di flusso aereo, così da essere in questo modo inclusa nel termine BPCO, come è chiaramente dimostrato nel diagramma di Venn non-proporzionale pubblicato nel documento[6] dell'American Thoracic Society (ATS) nel 1995. Inoltre, molte statistiche disponibili sui dati della mortalità e morbilità della BPCO sono basate sulla combinazione di bronchite cronica (BP), enfisema e asma (codici 490-493 della *International Classification of Diseases*, 9ª revisione,[7] o codici J40-47 della *International Classification of Diseases*, 10ª revisione.[8]

Secondo le stime di Murray e Lopez,[9] se le tendenze epidemiologiche relative al tabacco resteranno invariate nell'intervallo 1990-2020, allora la BPCO passerà dalla sesta alla terza posizione tra le principali cause di morte nel mondo. L'attuale prevalenza di malattie ostruttive del polmone (OLD) in una determinata popolazione può variare ampiamente secondo gli strumenti usati per la sua identificazione, dai sintomi respiratori auto-riferiti, alla diagnosi medica, alla funzione polmonare anormale. Indagini

epidemiologiche di comunità in paesi del Nord e del Sud Europa[10] indicano che almeno il 4-6% della popolazione adulta soffre di BPCO clinicamente rilevante, e che la prevalenza aumenta rapidamente con l'età. Comunque, quasi due terzi di essi hanno solo una leggera riduzione della funzione polmonare.

Il nostro gruppo ha già esaminato l'importanza di sesso, età e fumo di tabacco nell'evoluzione della BPCO,[11] usando dati raccolti in due indagini longitudinali condotte nell'area rurale del Delta del Po (Nord Italia) e nell'area urbana di Pisa tra il 1980 and 1993. Sono stati analizzati i dati sulle prevalenze di bronchite cronica ed enfisema (diagnosi medica) e di alcuni sintomi respiratori, stratificati per sesso ed abitudine al fumo. È stato rilevato che la prevalenza della bronchite cronica era più bassa di quella di tosse ed espettorato cronici, sintomi sui quali è basata la diagnosi di bronchite cronica.[12] Questo conferma che la presenza di tale malattia è sottostimata quando sono prese in considerazione solo le diagnosi mediche.[13] Inoltre, una sottostima del 25-50% o più nella prevalenza della BPCO è stata individuata da diversi autori.[1,14-15]

Anche quando la diagnosi è basata su uno strumento obiettivo come la spirometria, si trovano prevalenze ad elevata variabilità, perfino nella stessa popolazione, quando vengono usati differenti criteri stabiliti da differenti società scientifiche. Per esempio, Viegi e coll.[16] hanno dimostrato che in adulti di oltre 25 anni (1727 pazienti), indagati nel 1988-1991, le prevalenze dell'ostruzione delle vie aeree variavano dall'11% con il criterio ERS,[1] al 18% con il criterio "clinico" (più tardi denominato stadio 1-4 del criterio GOLD)[17] al 40,4% con il criterio ATS del 1986.[18] Una ricerca recente di Halbert e coll.[19] ha riferito su trentadue fonti di prevalenza di BPCO, che rappresentavano 17 paesi e 8 regioni classificate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Le stime di prevalenza erano basate su spirometria (11 studi), sintomi respiratori (14 studi), malattie riferite dal paziente (10 studi), o sulle opinioni degli esperti. La prevalenza riferita variava dallo 0,23 al 18,3%. Le prevalenze più basse (da 0,2 a 2,5%) erano basate sulle opinioni degli esperti.

Fino ad un periodo recente, il diagramma di Venn non-proporzionale delle OLD prodotto per le linee guida ATS del 1995 non era stato quantificato. Soriano e coll.[20] hanno analizzato i dati della III indagine dello Studio NHANES (1988-1994) ed il Data Base per la Ricerca in Medicina Generale nel Regno Unito per il 1998. Le aree di intersezione fra le tre condizioni OLD (bronchite cronica, enfisema e asma) hanno prodotto sette gruppi di malattia mutuamente esclusivi. La diagnosi concomitante di asma, bronchite cronica, o enfisema è stata comune tra i pazienti OLD facenti parte della popolazione generale, particolarmente negli adulti di età ≥ 50 anni. La nostra intenzione era quantificare la proporzione della popolazione generale con OLD e le intersezioni di asma, bronchite cronica ed enfisema (diagnosticate dal medico), in due campioni di popolazione generale italiana in relazione all'ostruzione del flusso aereo determinata con la spirometria.

*Dall'Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare, Istituto di Fisiologia Clinica CNR (Dott. Viegi, Ms Angino, Ms Baldacci), Dipartimento Cardiotoracico, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, Italia (Dott. Matteelli e Carrozzi); Worldwide Epidemiology Department (Dott. Soriano), GlaxoSmithKline Research & Development, Upper Providence, PA, USA.
Questo lavoro è stato finanziato in parte dal Consiglio Nazionale delle Ricerche, Progetto Finalizzato "Fattori di Prevenzione e Controllo delle malattie-SP2-Contratto N 91.00171.PF41"; convenzione Ente Nazionale Energia Elettrica (ENEL)-CNR "Interazioni dei sistemi energetici con la salute dell'uomo e l'ambiente", Roma, Italia, e da GlaxoSmithKline, Greenford, Middlesex, Regno Unito.
Manoscritto ricevuto il 19 dicembre 2003; revisione accettata il 26 maggio 2004.

Corrispondenza: Giovanni Viegi, MD, Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Via Trieste, 41, 56126 Pisa, Italia; e-mail: viegig@ifc.cnr.it
(CHEST 2004; 126:1093-1101)

Materiali e Metodi

I dati sono stati raccolti durante la seconda indagine trasversale dei due studi prospettici condotti nell'area rurale del Delta del Po dal 1988 al 1991 (2841 soggetti; range di età 8-75 anni) e nell'area urbana di Pisa dal 1991 al 1993 (2841 soggetti; range di età 8-97 anni). Ambedue le indagini sono state eseguite usando lo stesso protocollo standard già descritto in articoli precedenti.[11,13,16,21-24] Di seguito è riportata una breve descrizione.

Per ogni soggetto, le informazioni su sintomi, malattie e fattori di rischio respiratori, sono state ottenute attraverso un questionario standardizzato somministrato da intervistatore e sviluppato dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) in base a quello del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) degli Stati Uniti. Il questionario contiene 67 domande principali che includono caratteristiche demografiche, stato di salute generale, sintomi respiratori, malattie respiratorie, sintomi allergici, storia familiare di malattie respiratorie ed allergiche, abitudine al fumo, posizione lavorativa, condizioni ambientali e socio-economiche, episodi infettivi recenti. Ogni intervistatore è stato adeguatamente istruito prima di somministrare il questionario. Similmente a NHANES-III, i soggetti sono stati definiti sofferenti di BC/enfisema e asma se rispondevano affermativamente alle domande "Le è mai stato detto di avere la BC (enfisema)?" e "Ha mai avuto asma o bronchite asmatica?", e riferivano anche la conferma del medico.

I soggetti ≤ di 75 anni sono stati invitati ad eseguire i test di funzionalità polmonare in conformità con il protocollo ATS:[25] capacità vitale lenta (SCV) e capacità vitale forzata (CVF). Sono state ripetute almeno due prove per ottenere un valore di SCV soddisfacente. Il valore di CV più alto è stato utilizzato per le analisi statistiche. Inoltre, sono state eseguite fino ad otto manovre di CVF per ottenere almeno tre prove accettabili. Tra di

esse, i valori maggiori di CVF e VEMS non dovevano variare più del 5%. Sono stati selezionati i valori più alti di CVF e VEMS indipendentemente dalla manovra.

Nel Delta del Po, è stato usato uno pneumotacografo computerizzato (Sistema Polmonare 47804S; Hewlett-Packard; Waltham, MA) per l'acquisizione dei dati della funzione polmonare; mentre a Pisa è stato usato uno spirometro a campana Baires (Biomedin, Padova, Italia [cioè lo strumento utilizzato dai centri partecipanti allo Studio sulla Salute Respiratoria della Comunità Europea - ECRHS]).[26] Le analisi attuali si riferiscono solo ai dati derivati dai soggetti che hanno eseguito test CVF accettabili (totale 4353 soggetti; Delta del Po 2463; Pisa 1890). La definizione di ostruzione delle vie aeree (OA) è stata fatta in conformità al criterio dello stadio 1-4 GOLD (cioè VEMS/CVF < 70%) senza considerare i valori percentuali del VEMS predetto.[17]

È stato usato un doppio diagramma di Venn (Figura 1) per quantificare la distribuzione di BC, enfisema ed asma, in relazione alla presenza/assenza di OA. Il primo diagramma, A, si riferisce alla presenza di OA. Il secondo diagramma, B, si riferisce all'assenza di OA. A sua volta, ogni diagramma è diviso in altre parti: 8 per il diagramma A e 7 per il diagramma B. Per completezza è appropriato notare che c'è una parte non descritta (16[a]) che include il resto della popolazione, cioè i soggetti che non hanno né OA né malattie respiratorie. Le analisi statistiche sono state eseguite usando la versione 9.0 e l'aggiornamento 10.0 del Pacchetto Statistico per le Scienze Sociali (SPSS; Chicago, 2000).[27]

Risultati

Le caratteristiche della popolazione investigata sono riportate nella Tabella 1. Il campione del Delta del Po era più ampio di quello di Pisa; maschi e femmine erano egualmente distribuiti in ambedue i campioni (femmine: 50,8 e 49,6%, rispettivamente nel Delta del Po e a Pisa). L'età media per i soggetti del Delta del Po era 36,3 anni, e di circa 6 anni maggiore quella per i soggetti di Pisa (42,1 anni, p < 0,001). L'abitudine al fumo era significativamente differente tra le due popolazioni (p < 0,003), c'era una prevalenza più elevata di fumatori correnti ed una prevalenza inferiore di ex-fumatori nel Delta del Po (30,8 e 25,3%, rispettivamente) piuttosto che a Pisa (26,8 e 29,0%, rispettivamente).

Le prevalenze delle OLD erano statisticamente differenti tra i due campioni (Tabella 2). In ambedue le popolazioni, l'asma (5,26% nel Delta del Po vs 6,50% a Pisa) ha mostrato la prevalenza più alta. Nel Delta del Po, la prevalenza di BC (1,53%) era leggermente più frequente di quella dell'enfisema (1,17%); l'inverso si è verificato a Pisa (2,49 vs 3,60%,

Tabella 1—*Caratteristiche generali dei campioni partecipanti alle seconde indagini epidemiologiche, secondo l'area di residenza*

Caratteristiche	Delta del Po	Pisa	Valore di p*
Soggetti	2463	1890	
Femmine %	50,8	49,6	ns.
Età, aa			
Media	36,3	42,1	0,000
DS	16,5	17,5	
Min-Max	8-75	8-75	
Abitudine al fumo			
Fumatori %	30,8	26,8	
Ex-fumatori %	25,3	29,0	0,003
Non fumatori %	43,9	44,2	

*Con il test χ^2 per variabili categoriche o l'analisi della varianza per variabili continue.

Figura 1. Modello del diagramma modificato di Venn. *Sinistra:* con ostruzione delle vie aeree. *Destra:* senza ostruzione delle vie aeree. 1 = OA + BC; 2 = OA + BC + enfisema; 3 = OA + enfisema; 4 = OA + BC + asma; 5 = OA + BC + enfisema + asma; 6 = OA + enfisema + asma; 7 = no OA + BC; 8 = no OA + enfisema; 9 = no OA + BC + enfisema; 10 = OA + asma; 11 = no OA + asma; 12 = OA isolata; 13 = no OA + BC + asma; 14 = no OA + enfisema + asma; 15 = no OA + BC + enfisema + asma.

Tabella 2—*Prevalenze (%) di BC, enfisema ed asma, nei due campioni di popolazione generale italiana*

Malattia	Delta del Po, % (n = 2463)	Pisa, % (n = 1890)	Valore di p*
OLD	6,9	10,9	0,000
Asma sola	4,54	5,82	
Asma + BC	0,28	0,21	
Asma + Enfisema	0,20	0,26	
BC sola	0,89	1,22	
BC + Enfisema	0,12	0,85	
Enfisema solo	0,61	2,28	
BC + Enfisema + Asma	0,24	0,21	

*Con il test χ^2.

rispettivamente). Quando abbiamo considerato la distribuzione relativa dei soggetti tra le OLD, il gruppo solo asma influiva per il 66,0% nel Delta del Po e per il 53,6% a Pisa, il gruppo solo BC influiva rispettivamente per il 12,9 e per l'11,2%, e il gruppo solo enfisema per l'8,9 e per il 21,0%, rispettivamente. Nel Delta del Po lo 0,8% ha avuto più di una OLD e lo 0,2% ha avuto simultaneamente tutte e tre le condizioni; le stesse cifre per Pisa erano rispettivamente l'1,5 e lo 0,2%. Quando abbiamo considerato la distinzione convenzionale tra la BPCO (bronchite cronica e/o enfisema) e l'asma, si è constatato che il 30,8 ed il 13,5% dei pazienti con BPCO avevano anche l'asma, mentre il 13,7 e il 10,5% dei pazienti con asma avevano anche la BPCO, rispettivamente nel Delta del Po ed a Pisa. Il diagramma proporzionale di Venn (Figura 2) evidenzia che le aree di intersezione tra le tre OLD erano diverse nelle due popolazioni.

Quando si sono presi in considerazione i risultati spirometrici è stato rappresentato un doppio diagramma proporzionale di Venn allo scopo di allocare tutte e 15 le categorie delle due indagini (Figure 3-4). OA isolata è stata la categoria più diffusa (10,96% nel Delta del Po e 6,72% a Pisa). L'asma sola - senza OA - è stata la seconda categoria più diffusa (3,25 e 4,34%, rispettivamente) e queste prevalenze erano molto più elevate di quelle per l'asma sola - con OA (1,30 e 1,48%, rispettivamente). Nel Delta del Po, le prevalenze di BC sola (con OA, 0,28; senza, 0,61%) erano leggermente più elevate di quelle dell'enfisema solo (con OA, 0,24; senza, 0,37%). Al contrario, a Pisa le prevalenze dell'enfisema solo (con OA, 0,63; senza, 1,64%) erano leggermente più alte di quelle della BC sola (con OA, 0,48; senza, 0,74%). La combinazione delle tre OLD è stata la sola categoria che ha sempre manifestato prevalenze più elevate per
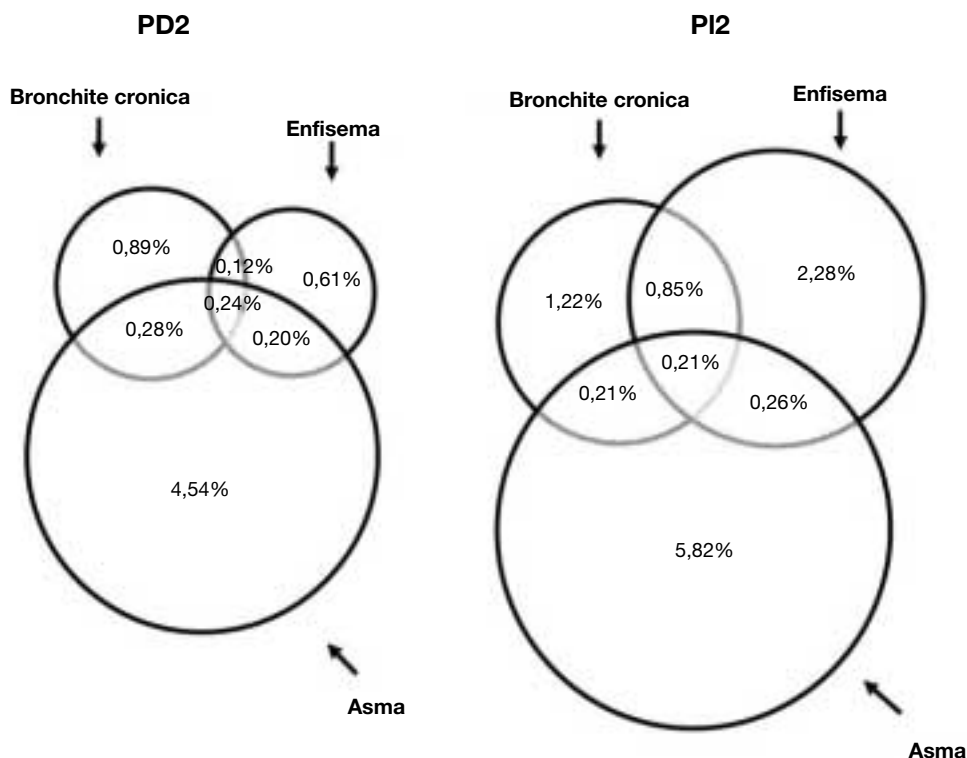
FIGURA 2. Distribuzione proporzionale di OLD secondo il diagramma modificato di Venn. *Sinistra:* Campione del Delta del Po (PD2). *Destra:* campione di Pisa (PI2).
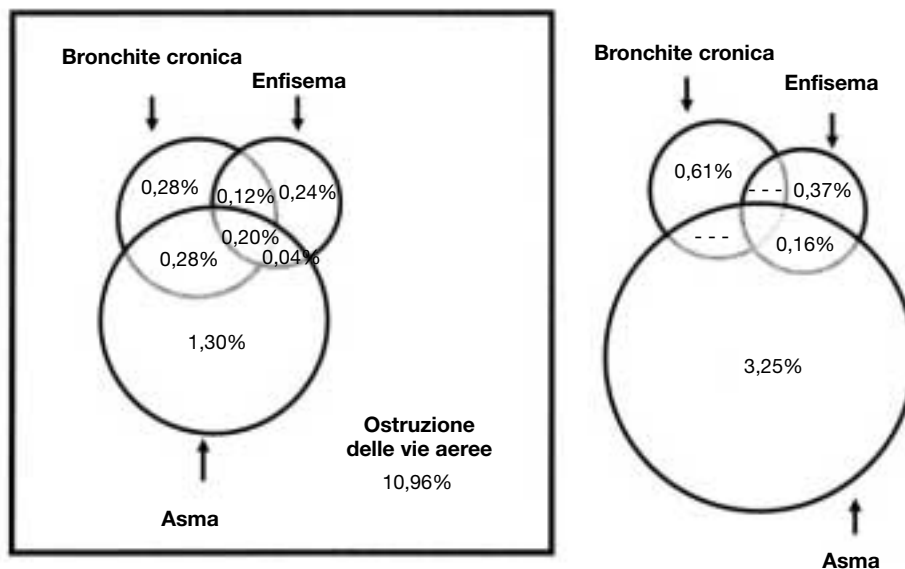
FIGURA 3. Distribuzione di OLD, con ostruzione delle vie aeree (*sinistra*) e senza ostruzione delle vie aeree (*destra*), nel campione del Delta del Po.

quelli con OA (0,20 nel Delta del Po, 0,16% a Pisa) piuttosto che per quelli senza (0,04 e 0,05%, rispettivamente).

Il 17,85% della popolazione del Delta del Po e il 17,58% della popolazione di Pisa manifestavano OLD od OA. Tra questi soggetti, il 61,4% nel Delta del Po e il 38,2% a Pisa mostravano OA isolata, il 24,8% nel Delta del Po ed il 41,9% a Pisa evidenziavano una OLD senza OA, ed il 13,8% nel Delta del Po ed il 19,9% a Pisa manifestavano simultaneamente OLD ed OA.

Quando è stata fatta la valutazione di OA all'interno delle categorie diagnostiche OLD, le proporzioni sono variate tra partecipanti con asma sola, i quali mostravano livelli più bassi (28,6 nel Delta del Po e 25,4% a Pisa), partecipanti con BC sola (31,5 vs 39,3%), o partecipanti con enfisema solo (39,3 vs 27,8% rispettivamente). I partecipanti con tutte e tre le categorie OLD riportavano le proporzioni più elevate di OA (83,3% nel Delta del Po e 76,2% a Pisa).

Le proporzioni di gruppi di malattia mutuamente esclusivi erano mostrate anche come istogrammi oriz-
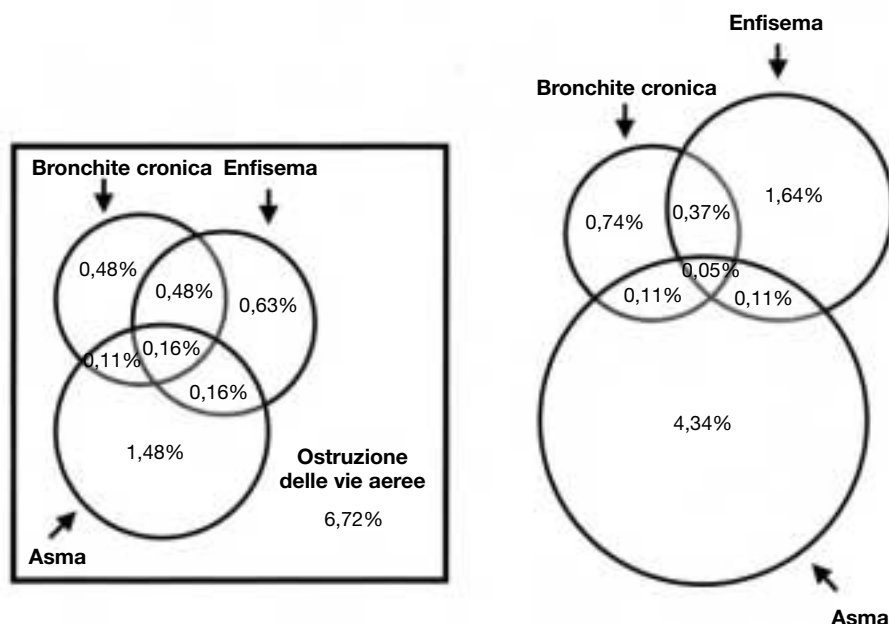
FIGURA 4. Distribuzione di OLD, con ostruzione delle vie aeree (*sinistra*), e senza ostruzione delle vie aeree (*destra*) nel campione di Pisa.

zontali accatastati, per un confronto in base a sesso ed età, dopo aver combinato i dati derivati dai due campioni di popolazione (Figura 5). Per chiarezza e semplicità, abbiamo messo insieme la BC e l'enfisema come BC-enfisema, riducendo così i gruppi di malattia da 15 a 7. Sono stati analizzati solo i soggetti con più di 20 anni, dal momento che la BC e l'enfisema erano virtualmente inesistenti nei soggetti più giovani. In ambedue i sessi, senza o con l'ostruzione, l'asma isolata diminuiva con l'età, mentre BC-enfisema isolate e la combinazione di asma e BC-enfisema aumentavano. Allo stesso modo OA isolata aumentava con l'età.

In particolare, tra questi 711 soggetti con OLD o con OA, la dimensione relativa del gruppo "asma sola" (senza o con l'ostruzione) diminuiva con l'età nei maschi e nelle femmine (41,7 e 52,5% nella fascia di età 20-44 anni; 11,2 e 24,8% in quella 45-64 anni; 5,6 e 14% in quella di oltre 65 anni, rispettivamente). All'interno di questo gruppo, la proporzione di quelli con OA aumentava con l'età nelle donne (20,9%, 28,6%, e 33,3% rispettivamente), mentre saliva fino a 64 anni e poi diminuiva negli uomini (21,8%, 68%, e 60% rispettivamente). La dimensione relativa del gruppo BC-enfisema (senza o con l'ostruzione) aumentava con l'età negli uomini e nelle donne (6,1 e 7,3% nella fascia di 20-44 anni; 26,8 e 9,9% in quella di 45-64 anni; 27 e 21% in quella di oltre 65 anni, rispettivamente). All'interno di questo gruppo, la proporzione di quelli con OA aumentava con l'età negli uomini (12,5%, 38,3% e 62,5% rispettivamente), mentre saliva fino a 64 anni e poi diminuiva nelle donne (16,7%, 28,6% e 22,2% rispettivamente). Infine, la frequenza della presenza simultanea di tutte e tre le OLD aumentava con l'età negli uomini (3,0%, 3,1% e 6,7% rispettivamente), mentre saliva fino a 64 anni e poi diminuiva nelle donne (1,2%, 7% e 4,7% rispettivamente). In questo gruppo, la proporzione di quelli con OA variava dal 50% (negli uomini di 20-44 anni e nelle donne di 45-64 anni) fino al 100% (nelle donne più giovani ed in quelle più anziane). La dimensione relativa di OA isolata aumentava dal 49,2% nella fascia d'età 20-44 anni al 58,9% in quella 45-64 anni fino al 60,7% negli uomini con oltre 65 anni; gli analoghi valori nelle donne erano rispettivamente 39, 58,2 e 60,5%.

FIGURA 5. Proporzioni di sette gruppi mutuamente esclusivi (OA, asma e BPCO) per sesso ed età nell'intera popolazione.

DISCUSSIONE

In Italia circa il 18% dei soggetti facenti parte dei due ampi campioni di popolazione generale hanno segni di OA o riferiscono almeno una delle tre OLD. Inoltre, l'asma, la BC e l'enfisema coesistono ampiamente, specialmente negli anziani. Questo indica che il medico di medicina generale tende a raggruppare insieme le diagnosi di asma e BPCO. Inoltre, i nostri diagrammi proporzionali di Venn descrivono le prevalenze di OLD ed OA nella popolazione generale attraverso 15 gruppi mutuamente esclusivi. Questa diversa presentazione dovrebbe essere considerata come una conferma, in un database indipendente, del concetto espresso originariamente da Soriano e coll.[20]

I punti di forza della nostra ricerca sono le ampie dimensioni del campione in studio, i protocolli standard che hanno già superato la valutazione critica di revisori indipendenti,[11,13,16] e le analisi in due popolazioni rappresentative che vivono in un'area geografica rurale ed in un'area urbana. Inoltre, abbiamo fornito prevalenze di OA in base allo Stadio 1-4 del criterio GOLD (cioè VEMS/CVF inferiore di 0,70).[28] I nostri tassi si collocano nella parte più alta del range dei tassi di prevalenza di BPCO riportati recentemente da Halbert e coll.,[19] confermando che le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sul peso della BPCO, basate sulle opinioni di esperti,[9] sono probabilmente sottostimate.

La sovrapposizione delle tre OLD è già stata dimostrata da Mannino e coll. con i dati dell'indagine NHANES III negli USA.[29] Successivamente, tali dati sono stati usati da Soriano e coll.[20] per ottenere il primo diagramma proporzionale di Venn delle OLD

con sette gruppi mutuamente esclusivi. In modo interessante, i dati italiani sono più simili a quelli delle indagini NHANES III (cioè un'indagine epidemiologica di popolazione con questionario e spirometria) che a quelli del Data Base per la Ricerca in Medicina Generale nel Regno Unito (cioè un archivio basato sulle documentazioni dei medici di famiglia, senza spirometria).

La validità dei nostri risultati è accresciuta dalle proporzioni più elevate di OA tra soggetti che riferiscono diagnosi di BPCO, paragonate a NHANES III. Questionari somministrati da intervistatori e protocolli spirometrici standardizzati sono stati usati negli USA ed in Italia. Nel primo studio[20,29] è stato usato un criterio più specifico (GOLD stadio IB, cioè VEMS/CVF inferiore a 0,7 e VEMS inferiore all'80% predetto), invece nell'ultimo è stato usato un criterio più sensibile (gli stadi da 1 a 4 del criterio GOLD, senza considerare VEMS % predetto). In effetti, noi crediamo che sia più informativo fornire dati sensibili per valutare il peso della BPCO nella popolazione, a causa della sottoutilizzazione della spirometria.

La validità esterna del nostro studio è accresciuta dal fatto che nelle nostre popolazioni il gruppo di sola asma ha fornito anche la proporzione più ampia di pazienti con OLD: la dimensione di tale gruppo è andata diminuendo con l'avanzare dell'età, come nello studio di Soriano.[20] È importante precisare che i nostri dati, come in NHANES III, sono stati raccolti prima o immediatamente dopo la pubblicazione delle linee-guida GINA sull'asma,[30] mentre il Data Base per la Ricerca in Medicina Generale nel Regno Unito ha fornito dati raccolti diversi anni dopo. Pertanto, sarebbe utile ripetere simili studi epidemiologici allo scopo di valutare l'influenza delle linee-guida GOLD aggiornate[28] sulle diagnosi di BPCO e delle linee-guida GINA[31] sulle diagnosi di asma.

Il fatto che diagnosi concomitanti di asma, BC, ed enfisema siano comuni tra pazienti OLD nella popolazione generale, in particolare negli adulti di età ≥ 50 anni, è anche stato dimostrato da ricercatori che non hanno tentato di sviluppare un diagramma proporzionale di Venn.[32] Uno studio interessante sulla diagnosi precoce di BPCO o di asma in un campione random facente parte della popolazione generale nella fascia di età 25-70 anni è stato condotto in 10 ambulatori di medicina generale individuati nell'est dei Paesi Bassi in un Programma di Diagnosi, Intervento, e Monitoraggio di BPCO e Asma [DIMCA].[33] Il 19,4% della popolazione generale ha riferito lievi segni oggettivi di BPCO o asma. Recentemente è stato dimostrato in un gruppo di 1052 soggetti con deficit di α_1-antitripsina (AAT),[34] che l'asma era presente nel 21% del gruppo e sono stati riferiti attacchi di sibili nel 66%.

Sono note[5] le differenze nell'infiammazione delle vie aeree nei pazienti con ostruzione fissa al flusso aereo dovuta all'asma o alla BPCO. Comunque, ci sono molte evidenze dal punto di vista epidemiologico che i medici di famiglia percepiscano l'asma cronica persistente come una forma di ostruzione irreversibile del flusso aereo, tanto da includerla nel termine BPCO. Questa situazione può essere influenzata dalla sottoutilizzazione della spirometria come mezzo diagnostico e dalla sensazione che i farmaci che devono essere usati per l'asma o per la BPCO non siano ancora molto diversi. Anche molti fattori di rischio ambientali, come il fumo di sigaretta,[3-4] l'inquinamento atmosferico[35] e l'esposizione occupazionale,[36] sono comuni ad asma e BPCO.

Una limitazione del nostro studio è l'uso di due differenti strumenti per determinare la funzione polmonare, uno pneumotacografo nel Delta del Po e uno spirometro a Pisa. Benché i due strumenti seguissero le linee-guida ATS del 1987 sulla standardizzazione della spirometria,[25] esistono alcune differenze[23] che possono spiegare la proporzione di OA più elevata nel Delta del Po rispetto a Pisa. Infatti, paragonato allo pneumotacografo, lo spirometro[37-39] può "tagliare" la manovra di capacità vitale forzata, rendendo più basso il valore di CVF. Quindi lo spirometro può anche sovrastimare il rapporto VEMS/CVF e di conseguenza scoprire meno soggetti con OA, specialmente ad uno stadio precoce di malattia. I nostri dati possono essere un altro argomento a sostegno di nuove ricerche volte a raggiungere un criterio standard ed epidemiologicamente concordante per l'ostruzione delle vie aeree. Ad ulteriore sostegno, Vestbo e Lange[40] hanno messo in dubbio la validità del criterio GOLD di fornire informazioni di valore prognostico nei pazienti BPCO. Hardie e coll.[41] hanno criticato l'applicabilità dei criteri GOLD a tutta la popolazione, indipendentemente dall'età.

Nonostante le diverse proporzioni di soggetti con OA isolata, le prevalenze di OLD ed OA combinate erano molto simili nelle due popolazioni italiane, cioè circa il 18%. Questo conferma un carico sociale elevato dovuto alle malattie respiratorie, come già dimostrato in Europa.[42-45] I nostri risultati indicano anche l'importanza dell'uso esteso della spirometria a livello sia clinico sia del medico di medicina generale. Un approccio promettente all'individuazione precoce della BPCO in una popolazione ad alto rischio è l'uso dello screening spirometrico che emerge da uno studio polacco[46] di 11027 fumatori di oltre 40 anni con una storia di 10+ pacchetti-anni. Sono stati trovati segni spirometrici di ostruzione delle vie aeree nel 24,3% dei soggetti sottoposti a screening. Inoltre, dopo un intervento minimo contro il fumo, i fumatori con funzione polmonare anormale hanno avuto, dopo un anno approssimativa-

mente un tasso doppio di cessazione rispetto a quelli con spirometria normale.[47] Nello studio DIMCA citato sopra,[33] i costi medi per ogni caso individuato variavano da 953 US$ (Scenario 1) a 469 US$ (Scenario 3). Quindi, l'individuazione di BPCO o asma ad uno stadio precoce per mezzo di un protocollo a due stadi sembra possibile ad un costo relativamente basso, in paragone agli altri programmi di screening di massa.

In conclusione, circa il 18% della popolazione generale riferisce OLD o presenta segni spirometrici di OA. Noi confermiamo che il diagramma di Venn delle OLD può essere quantificato nella popolazione generale estendendo fino a quindici le categorie di malattie mutuamente esclusive (includendo diagnosi concomitanti di asma, BC, o enfisema). La spirometria dovrebbe essere usata ampiamente nella pratica clinica per cercare di eliminare la sottovalutazione del carico di BPCO nel mondo. Sono necessarie ulteriori ricerche per meglio individuare i soggetti con diverse combinazioni di OLD allo scopo di implementare migliori strategie preventive e terapeutiche.

RINGRAZIAMENTI: Gli Autori ringraziano: le Sig.re P. Bondesan e S. Gargiulo per l'aiuto alla raccolta dei dati nell'indagine del Delta del Po; le Sig.re G. Lazzeri, B. Belli, C. Medda, A. Giuliani, F. Martini, T. Carracino e i medici M. Vellutini, P. Modena, M. Desideri, F. Maggiorelli, E. Diviggiano, e M. Pedreschi per l'aiuto alla raccolta dati nell'indagine di Pisa; la Sig.ra. P. Silvi per l'assistenza editoriale e segretariale. Gli autori desiderano anche ringraziare il Sig. F. Di Pede, il Dott. F. Pistelli e la Dott.ssa M. Simoni, per la loro assistenza statistica e i consigli durante la preparazione di questo manoscritto, allo stesso modo ringraziano David Harrison e Mary Sayers per i suggerimenti all'edizione in inglese. Gli Autori ringraziano anche le centinaia di residenti nelle aree del Delta del Po e di Pisa per aver partecipato alle indagini epidemiologiche.

BIBLIOGRAFIA

1 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995; 8:1398–1420
2 Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2001; 17:982–994
3 Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiration 2001; 68:4–19
4 Viegi G, Annesi I, Matteelli G. Epidemiology of asthma. In: Chung F, Fabbri LM, eds. Asthma: European Respiratory Monograph. London, UK: Maney Publishing, 2003; 1–25
5 Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:418–424
6 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease: American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:S77–S121
7 World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death (vol I). 9th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1977
8 World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992
9 Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. Lancet 1997; 349:1498–1504
10 Gulsvik A. Mortality in and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in different parts of Europe. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:160–162
11 Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:1034–1042
12 CIBA Foundation Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14:286–299
13 Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples, exposed to different levels of air pollution. Environ Health Perspect 1991; 94:95–99
14 Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. Eur Respir J 1991; 4:257–266
15 Stang P, Lydick E, Silberman C, et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. Chest 2000; 117:354s–359s
16 Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airway obstruction in a general population sample: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. Chest 2000; 117:339s–345s
17 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256–1276
18 American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders: American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1205–1209
19 Halbert RJ, Isonaka S, George D, et al. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? Chest 2003; 123:1684–1692
20 Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. Chest 2003; 124:474–481
21 Viegi G, Paoletti P, Prediletto R, et al. Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy. Eur Respir J 1988; 1:311–318
22 Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. Bull Eur Physiopathol Respir 1986; 22:451–459
23 Pistelli G, Carmignani G, Paoletti P, et al. Comparison of algorithms for determining the end-point of the forced vital capacity maneuver. Chest 1987; 91:100–105
24 Pistelli F, Bottai M, Viegi G, et al. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:899–905
25 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. Statement of the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1285–1298
26 Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. References values for forced spirometry: Group of the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1998; 11:1354–1362

27 SPSS Inc. SPSS/PC update for version 10.1. Chicago, IL: SPSS Inc, 2000
28 Fabbri LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J 2003; 22:1–2
29 Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 2000; 160:1683–1689
30 National Asthma Education Program. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, August 1991; Publication No. 91–3042
31 National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel. Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma; update on selected topics. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:s141–s219
32 Lindstrom M, Jonsson E, Larsson K, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Northern Sweden. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:76–84
33 van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population: results and economic consequences of the DIMCA program. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1730–1738
34 Eden E, Hammel J, Rouhani FN, et al. Asthma features in severe 1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. Chest 2003; 123:765–771
35 Viegi G, Baldacci S. Epidemiological studies of chronic respiratory conditions in relation to urban air pollution in adults. In: D'Amato G, Holgate ST, eds. The impact of air pollution on respiratory health: European Respiratory Monograph. London, UK: Maney Publishing, 2002; 1–16
36 Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:787–797
37 Paggiaro PL, Viegi G, Filieri M, et al. Confronto tra uno spirometro a pistone e uno pneumotacografo con sistema computerizzato. Med Lav 1981; 6:494–504
38 Pistelli G, Carmignani G, Paoletti P, et al. Comparison of algorithms for determining the end-point of the forced vital capacity maneuver. Chest 1987; 91:100–105
39 Scalera AR, Di Pede F, Pistelli F, et al. Variabilità dei parametri di funzione respiratoria misurati con tre diversi strumenti. Med Torac 1997; 19:13–20
40 Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:329–332
41 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20:1117–1122
42 Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J 2002; 20:799–805
43 Rutten van-Molken MP, Feenstra TL. The burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: data from The Netherlands. Pharmacoeconomics 2001; 19(suppl 2):1–6
44 Dal Negro R, Berto P, Tognella S, et al. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. Monaldi Arch Chest Dis 2002; 57:3–9
45 Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 2002; 96:700–708
46 Zielinski J, Bednarek M, Know the Age of Your Lung Study Group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. Chest 2001; 119:731–736
47 Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, et al. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. Chest 2003; 123:1916–1923

Interazione tra fumo di sigaretta e funzione polmonare ridotta sull'infiammazione sistemica*

Wen Qi Gan, MD; S.F. Paul Man, MD, FCCP; Don D. Sin, MD, FCCP

Background: **Nei soggetti con FEV_1 ridotto si osserva spesso un'infiammazione sistemica di grado lieve. Il fumo di sigaretta, che è la causa principale di riduzione del FEV_1, può rappresentare anch'esso un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di infiammazione sistemica.**
Obiettivo: **Determinare i contributi indipendenti del fumo di sigaretta e del FEV_1 ridotto (e la loro reciproca interazione) sull'infiammazione sistemica.**
Disegno sperimentale: **Studio cross-sezionale.**
Setting: **Popolazione generale degli Stati Uniti.**
Partecipanti: **Un totale di 7685 soggetti adulti, di età > 40, che partecipavano al "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3), per i quali erano disponibili dati accettabili relativi alla spirometria e alle misurazioni di laboratorio quali la proteina C reattiva sierica.**
Misurazioni: **I partecipanti venivano suddivisi in quattro gruppi uguali (quartili) basati sui valori di FEV_1 rispetto predetto. Ciascun gruppo veniva successivamente suddiviso in fumatori e non fumatori in base ai livelli di cotinina sierica (> 10 ng/mL o < 10 ng/mL). Nei gruppi con diverso FEV_1 venivano confrontati i livelli sierici di PCR, fibrinogeno plasmatico, leucociti e piastrine usando un modello di regressione logistica multipla.**
Risultati: **Abbiamo osservato che il fumo di per se aumenta il rischio di avere una PCR elevata del 63% (rapporto di rischio [OR] aggiustato pari a 1,63 (intervallo di confidenza del 95% da 1,28 a 2,09). Il rapporto di rischio aggiustato per il FEV_1 ridotto era pari a 2,27 (intervallo di confidenza del 95% da 1,92 a 2,70). I fattori di rischio insieme aumentavano il rapporto di rischio a 3,31 (intervallo di confidenza del 95% da 2,73 a 4,02). Risultati simili sono stati ottenuti per i leucociti ed il fibrinogeno plasmatico.**
Conclusioni: **Questi risultati suggeriscono che il fumo di sigaretta e la riduzione del FEV_1 abbiano un effetto additivo sui marker dell'infiammazione sistemica e suggerisce una loro possibile interazione nella patogenesi delle complicanze sistemiche evidenziate nei pazienti con scarsa funzione polmonare.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:42-48)

Parole chiave: proteina C reattiva; epidemiologia; FEV_1; fumo; infiammazione sistemica

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; PCR = proteina C reattiva; NHANES 3 = Third National Health and Nutrition Examination Survey

Nei soggetti con un FEV_1 ridotto la morbidità e la mortalità per malattie varie quali la cardiopatia ischemica, l'ictus, le aritmie, l'insufficienza respiratoria e la cachessia sono aumentate.[1-4] Sebbene l'esatto meccanismo alla base di questa relazione rimanga oscuro in molti pazienti con BPCO o altre malattie respiratorie che determinano una riduzione del FEV_1 sono presenti flogosi specifica delle via aeree[5] e flogosi sistemica[6-13] che aumentano con l'aumentare della severità dell'ostruzione. La flogosi sitemica di basso grado è un fattore di rischio noto per l'aterosclerosi,[14] la perdita di massa muscolare e la cachessia.[12,13] Nella popolazione generale, il fattore di rischio singolo più importante per FEV_1 ridotto è il fumo di sigaretta.[15] Poiché il fumo di sigaretta di per se può indurre infiammazione sistemica[16-17] la relazione tra FEV_1 ridotto e l'infiammazione sistemica può essere inficiata dall'esposizione al fumo di sigaretta. Inoltre, non sappiamo ancora se la riduzione del FEV_1 e l'esposizione al fumo di sigaretta possano avere effetti additivi, sinergici o nessun ef-

*Dal Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.
Il Dott. Sin ha ricevuto un finanziamento dalla Canada Research Chair e un Professorato dal Michael Smith/St. Paul's Hospital Foundation. I Dott. Sin e Man hanno ricevuto onorari e finanziamento alla ricerca a GlaxoSmithKline, AstraZeneca e Merck Frosst.
Manoscritto ricevuto il 15 dicembre 2003; revisione accettata il 3 agosto 2004.

Corrispondenza: Don D. Sin, MD, FCCP, James Hogg iCAPTURE Center for Cardiovascular and Pulmonary Research, St. Paul's Hospital, Room No. 368A, 1081 Burrard St, Vancouver, BC, V6Z 1Y6 Canada; e-mail: dsin@mrl.ubc.ca
(CHEST 2005; 127:558-564)

fetto combinato sulla flogosi sistemica. Noi abbiamo utilizzato i dati ottenuti dal "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3) per determinare in primo luogo se la riduzione del FEV_1, indipendentemente dal fumo attivo di sigaretta, è associata a flogosi sistemica nella popolazione adulta (≥ 40 anni) e, in secondo luogo, se il fumo di sigaretta esercita un'azione additiva o sinergica sulla flogosi sistemica tra i soggetti con FEV_1 ridotto.

MATERIALI E METODI

Campione dei soggetti in studio

Il NHANES 3 è stato condotto dal 1988 al 1994 negli Stati Uniti dal "National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention" (Centro nazionale di biostatistica dei centri per il controllo e la prevenzione delle malattie). Questo è stato uno studio cross-sezionale, multifasico, che prendeva in considerazione un campione rappresentativo della popolazione civile americana.[18] Ai partecipanti allo studio veniva chiesto di completare un questionario ed essere sottoposti ad un esame fisico generale e alla spirometria domiciliare o in una postazione mobile. I dati venivano raccolti e introdotti in un database. I metodi completi del campionamento e il protocollo dello studio sono gia stati descritti nei dettagli altrove.[18] Dal campione più ampio costituito da circa 20000 americani abbiamo ristretto l'analisi ai partecipanti di età ≥ 40 anni per minimizzare l'influenza dell'età sui marker dell'infiammazione sistemica. Degli 11448 partecipanti di età ≥ 40 anni abbiamo escluso quelli dei quali non avevamo notizia sull'abitudine al fumo e l'indice di massa corporea (BMI), il FEV_1 e la cotinina sierica. Alla fine sono rimasti 7685 partecipanti per questo studio. Di questi, 4291 erano fumatori attivi o ex-fumatori (come indicato dalla storia di ciascun partecipante).

Misurazioni

Le procedure di laboratorio adottate nello studio NHANES sono state descritte in precedenza.[19] In breve, la funzione polmonare è stata valutata secondo gli standard dell'American Thoracic Society.[20] Ogni partecipante allo studio effettuava da 5 a otto manovre di espirazione forzata. Per aggiustare i predetti per altezza, sesso ed età abbiamo usato le equazioni pubblicate per FEV_1 ed FVC, derivate dalla popolazione del NHANES 3.[21] I livelli sierici di cotinina sono stati misurati con la cromatografia liquida ad alta prestazione (high-performance liquid chromatography, HPLC) e la spettrometria di massa con ionizzazione chimica a pressione atmosferica.[22] Per distinguere i fumatori attivi dai non fumatori abbiamo usato i livelli sierici di cotinina perché la cotinina è considerata il miglior marker per monitorare l'esposizione al tabacco nei soggetti esposti attivamente o passivamente.[22] Al contrario della nicotina che ha un'emivita nel siero di solo 1-2 ore, la cotinina (il maggior metabolita della nicotina) ha un'emivita che va da 18 a 20 ore.[22] Di conseguenza, misurando i livelli sierici di cotinina possiamo monitorare i livelli di esposizione al fumo di tabacco nei 2-3 giorni precedenti. Ciò evita la classificazione errata dei fumatori che si trattengono dal fumare solo poche ore prima del controllo, perché i livelli di cotinina rimarranno elevati. In questo studio abbiamo scelto di indicare come fumatori attivi, quelli che presentavano un livello di cotinina sierica ≥ 10 ng/mL. Uno studio precedente[23] che usava la popolazione del NHANES 3 dimostrava che < 5% dei non fumatori aveva livelli di cotinina sierica > 10 ng/mL e una percentuale simile di individui fumatori attivi aveva livelli di cotinina < 10 ng/mL. Pertanto, usando il valore soglia di cotinina di 10 mg/mL, nel nostro studio pochi individui venivano classificati erroneamente.[23,24]

Abbiamo usato la proteina C reattiva (PCR) come uno dei marker di infiammazione sistemica per diverse ragioni. In primo luogo, la PCR è una proteina degli stati acuti che origina principalmente dagli epatociti in risposta al danno tissutale o all'infiammazione e pertanto riflette il carico totale di infiammazione negli adulti.[25] L'emivita della PCR è di circa 19 ore ed è costante in tutte le condizioni di salute e malattia, per cui il maggiore determinante della concentrazione di PCR è la sintesi epatica.[25] In secondo luogo la PCR è stabile e non è soggetta a variazioni diurne o stagionali, tranne durante le esacerbazioni o le infezioni.[25] Il coefficiente di auto-correlazione dei livelli di PCR misurati a distanza di anni è di 0,5, un valore simile a quello che ci si aspetterebbe per i livelli sierici di colesterolo.[25] La cosa più importante è che nella popolazione generale il livello sierico di PCR rappresenta un ben definito fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e da tutte le cause.[26-28]

Poiché la maggior parte dei partecipanti aveva livelli sierici di PCR al di sotto dei limiti minimi del test (2,1 mg/L), i livelli sierici di PCR venivano considerati non valutabili (< 2,1 mg/L) o elevati (≥ 2,1 mg/L). Venivano inoltre misurati i livelli di fibrinogeno plasmatico, i globuli bianchi e le piastrine usando dei test standard come descritto in precedenza. La conta leucocitaria, la conta piastrinica e i livelli di fibrinogeno erano considerati elevati se i loro valori eccedevano l'85° percentile per ciascun marker. Per i leucociti l'85° percentile era ≥ 9,1 x 10^9 cellule/litro, per le piastrine era ≥ 339,0 x 10^9 cellule/litro e per il fibrinogeno era ≥ 3,9 g/L.

Analisi statistica

La popolazione è stata suddivisa in quattro gruppi uguali (quartili) basati sulla percentuali dei valori del FEV_1 predetto. Il confronto statistico delle caratteristiche basali tra i gruppi di pazienti suddivisi in quartili è stato effettuato usando un test χ^2 per variabili binarie e un *t* test per variabili continue. Per valutare gli effetti del fumo di sigaretta sulla relazione tra FEV_1 e vari marker di infiammazione sistemica abbiamo classificato ulteriormente i soggetti nello studio in base ai livelli di cotinina sierica (fumatori attivi ≥ 10 ng/mL; non fumatori < 10 ng/mL). Quest'ultimo gruppo era composto da soggetti che non avevano mai fumato nella vita e da ex-fumatori. Usando coloro che avevano i livelli sierici di cotinina < 10 ng/mL (quartile 4) come gruppo di riferimento, abbiamo effettuato analisi di regressione logistica multipla. A questo modello abbiamo aggiunto l'età, il sesso, la razza e il BMI come covariate. Questo ultimo è stato diviso in quintili ed è stato espresso in kg per metri quadrati. Analisi simili sono state condotte su leucociti, fibrinogeno e piastrine come variabili indipendenti. Per stabilire la robustezza delle osservazioni in un altro modello abbiamo incluso tutte queste variabili più la presenza di malattie cardiache, cancro, diabete, artrite, ipertensione, ipercolesterolemia e l'uso di corticosteroidi o aspirinetta riportati dal paziente. Tutti i test erano a due code ed effettuati usando un software per statistica (SAS versione 8.2; SAS Institute; Cary, NC e SUDAAN, release 8.0; Research Triangle Institute; Research Triangle Park, NC). Le analisi venivano effettuati con o senza i pesi NHANES 3. Dato che i risultati erano simili, abbiamo presentato solo i dati provenienti dalle analisi non pesate per parsimonia.

RISULTATI

Le caratteristiche basali della popolazione dello studio sono riassunte nella Tabella 1. Il quartile 1 (FEV_1 piu basso) conteneva più bianchi, più fuma-

Tabella 1—*Caratteristiche dei partecipanti per quartili di FEV_1**

Variabile	Quartili di FEV_1, % del predetto 4 quartile (> 107,1%)	3 quartile (95,6-107,1%)	2 quartile (83,2-95,6%)	1 quartile (≤ 83,2%)	Valore di p†
Età, anni	58,7 ± 14,0	57,6 ± 13,3	59,3 ± 13,0	64.8 ± 12.6	< 0,001
Sesso maschile	35,1	45,5	52,9	59.5	< 0,001
Razza bianca	61,6	75,3	78,7	79.0	< 0,001
Fumo	16,0	19,2	23,2	32.0	< 0,001
BMI	27,6 ± 5,3	27,8 ± 5,3	27,9 ± 5,6	27.6 ± 6.0	0,709
FEV_1					
L	2,98 ± 0,83	2,83 ± 0,76	2,58 ± 0,67	1.91 ± 0.64	< 0,001
% del predetto	117,7 ± 9,6	101,1 ± 3,3	89,7 ± 3,5	68.2 ± 13.6	< 0,001
FVC					
L	3,76 ± 1,04	3,66 ± 1,02	3,46 ± 0,95	2,89 ± 0,93	< 0,001
% del predetto	117,9 ± 11,5	104,2 ± 8,7	95,1 ± 9,4	80,7 ± 14,8	< 0,001
Pacchetti/anno	17,5 ± 17,0	20,2 ± 21,9	24,6 ± 25,5	35,2 ± 34,0	< 0,001
Leucociti x 10^9, cellule/L	6,7 ± 2,0	7,1 ± 2,7	7,2 ± 2,1	7,6 ± 2,5	< 0,001
Livello elevato di leucociti‡	10,2	13,7	16,4	21,2	< 0,001
Piastrine, x 10^9 cellule/L	270,4 ± 69,3	271,3 ± 72,5	269,9 ± 74,4	268,7 ± 77,3	0,477
Livello elevato di piastrine‡	14,5	15,0	14,9	15,8	0,239
Fibrinogeno, g/L	3,05 ± 0,81	3,06 ± 0,86	3,14 ± 0,86	3,34 ± 0,94	< 0,001
Livello elevato di fibrinogeno‡	11,6	12,7	14,3	21,1	< 0,001
PCR sierica,§ mg/L	3,0	3,3	3,5	4,0	< 0,001
Livello elevato di PCR‡	301,5	35,6	39,1	48,3	< 0,001

*Valori espressi come media ± DS, tranne se diversamente specificato.
†Quartile 1 in confronto con quartile 4.
‡Livelli sierici elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.
§Media geometrica.

tori attivi e più uomini rispetto al quartile 4 (FEV_1 più alto). I soggetti del quartile 1 tendevano ad essere più vecchi rispetto a quelli del quartile 4. Non c'erano differenze significative nel BMI tra i vari quartili. I soggetti del quartile 1 avevano livelli più alti di leucociti, fibrinogeno e PCR rispetto a quelli del quartile 4 (Tabella 1). I risultati globali non cambiavano sostanzialmente dopo aggiustamento per

Tabella 2—*Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV_1 e livello di cotinina**

Variabile†	Quartili di FEV_1, % del predetto 4 quartile (> 107,1%)	3 quartile (95,6–107,1%)	2 quartile (83,2–95,6%)	1 quartile (≤ 83,2%)
Leucociti				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,41 (1,10–1,81)	1,50 (1,17–1,93)	2,36 (1,84–3,03)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	3,40 (2,47–4,69)	3,77 (2,80–5,07)	4,97 (3,79–6,52)	5,11 (3,97–6,59)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,10 (0,89–1,36)	1,16 (0,94–1,44)	1,50 (1,20–1,88)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,14 (0,83–1,56)	1,40 (1,05–1,88)	1,50 (1,14–1,96)	1,60 (1,25–2,05)
Fibrinogeno				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,20 (0,96–1,52)	1,36 (1,08–1,71)	1,84 (1,47–2,31)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,58 (1,13–2,21)	2,02 (1,47–2,76)	2,03 (1,52–2,70)	2,96 (2,32–3,78)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,31 (1,12–1,54)	1,56 (1,32–1,84)	2,27 (1,92–2,70)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,63 (1,28–2,09)	2,12 (1,69–2,67)	2,35 (1,90–2,92)	3,31 (2,73–4,02)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL rappresentano il gruppo di riferimento.
†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.
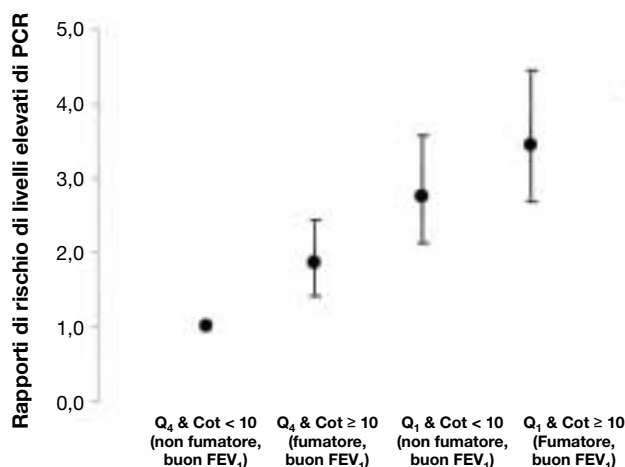
FIGURA 1. L'impatto del fumo attivo e del ridotto FEV_1 sui livelli circolanti di PCR. Un livello sierico di cotinina ≥ 10 ng/mL indica il fumo attivo. Q, quartili basati sul FEV_1 % del predetto (Q_1, % del predetto di FEV_1 più basso; Q_4, % del predetto di FEV_1 più alta. Cot, cotinina sierica (in ng/mL).

vari fattori come età, sesso, BMI, razza e abitudine al fumo (Tabella 2). C'era un chiaro gradiente nei livelli di leucociti, fibrinogeno e PCR nei vari quartili FEV_1; cosicché nel quartile 4 c'erano i valori più bassi, mentre nel quartile 1 c'erano i valori più alti sia nei fumatori che negli ex-fumatori (Tabella 2). La cosa più importante era che c'era un effetto additivo tra i livelli sierici di cotinina e i quartili suddivisi per FEV_1. Per esempio, usando quelli nel quartile 4 (migliore FEV_1) con i livelli di cotinina < 10 ng/mL (non fumatore) come gruppo di riferimento, il fumo attivo era associato a un rapporto di rischio (OR) di 1,63 di avere livelli elevati di PCR. L'OR per i soggetti del quartile 1 (peggior FEV_1) che avevano livelli di cotinina < 10 ng/mL era di 2,27. Tuttavia, nel quartile 1, per coloro che avevano un livello di cotinina ≥ 10 ng/mL, l'OR era di 3,31 e ciò indicava un effetto additivo del FEV_1 ridotto e del fumo attivo sui livelli di PCR (Figura 1). Risultati simili sono stati ottenuti per i leucociti e il fibrinogeno plasmatici. Allo stesso modo i soggetti del quartile 1 con livelli di cotinina ≥ 10 ng/mL avevano l'OR più alto per i marker ematici di infiammazione. I risultati globali non si modificavano dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, comorbilità e farmaci specifici (Tabella 3).

I risultati erano simili tra coloro che avevano un FEV_1/FVC < 0,7 che indica ostruzione delle vie aeree (Tabella 4) e quelli senza ostruzione (FEV_1/FVC ≥ 0,7) [Tabella 5]. In entrambi i gruppi, i gruppi che avevano i livelli più alti di cotinina e i valori più bassi di FEV_1 avevano i livelli più bassi di marker infiammatori. Quando abbiamo ristretto questa analisi a 4291 individui, fumatori ed ex-fumatori, (come indicato dalla storia dei soggetti) i risultati erano simili a quelli dell'analisi principale (Tabella 6).

DISCUSSIONE

I risultati più importanti e nuovi di questo studio sono che il fumo di sigarette e il FEV_1 basso hanno un effetto additivo sui marker sistemici di infiammazione. Individualmente il fumo attivo (definito da un livello sierico di cotinina ≥ 10 ng/mL) e un ridotto

Tabella 3—*Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV_1 e livello sierico di cotinina aggiustati per comorbilità e farmaci***

	Quartili di FEV_1, % del predetto			
Variabile†	4 quartile (> 107,1%)	3 quartile (95,6–107,1%)	2 quartile (83,2–95,6%)	1 quartile (≤ 83,2%)
Leucociti				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,34 (1,03–1,74)	1,54 (1,19–1,98)	1,97 (1,54–2,52)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	3,72 (2,65–5,22)	3,28 (2,39–4,51)	4,75 (3,58–6,31)	5,61 (4,37–7,21)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,00 (0,80–1,25)	1,18 (0,95–1,48)	1,35 (1,08–1,67)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,18 (0,84–1,66)	1,25 (0,91–1,71)	1,43 (1,07–1,90)	1,59 (1,25–2,03)
Fibrinogeno				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	0,96 (0,78–1,19)	1,09 (0,89–1,35)	1,46 (1,20–1,77)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,23 (0,89–1,70)	1,56 (1,16–2,11)	1,78 (1,36–2,32)	2,59 (2,09–3,21)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,36 (1,14–1,62)	1,46 (1,23–1,74)	2,02 (1,71–2,40)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,73 (1,31–2,27)	2,29 (1,78–2,94)	2,12 (1,69–2,67)	3,33 (2,75–4,05)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza, BMI, comorbilità e farmaci (si veda la sezione "Materiali e metodi" per i dettagli). I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

Tabella 4—*Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV_1 e livello sierico di cotinina nei soggetti con rapporto FEV_1/FVC < 0,7**

	Quartili di FEV_1, % del predetto			
Variabile†	4 quartile (> 91,5%)	3 quartile (79,6–91,5%)	2 quartile (65,0–79,6%)	1 quartile (≤ 65,0%)
Leucociti				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	0,91 (0,48–1,73)	1,68 (0,94–2,99)	2,84 (1,65–4,89)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	4,20 (2,28–7,76)	3,93 (2,21–6,99)	4,17 (2,38–7,31)	4,02 (2,31–7,02)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,26 (0,77–2,06)	1,17 (0,70–1,97)	2,24 (1,40–3,58)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,41 (0,78–2,56)	1,30 (0,74–2,28)	1,38 (0,80–2,35)	2,07 (1,26–3,42)
Fibrinogeno				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,38 (0,78–2,41)	2,11 (1,24–3,59)	2,32 (1,37–3,93)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	3,38 (1,83–6,23)	2,57 (1,40–4,71)	2,91 (1,64–5,15)	4,85 (2,85–8,25)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,46 (1,02–2,08)	1,71 (1,19–2,45)	3,13 (2,19–4,47)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,77 (1,14–2,75)	2,02 (1,34–3,05)	3,03 (2,05–4,48)	3,66 (2,49–5,39)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

FEV_1 (definito come un FEV_1 ≤ 83,2% del predetto erano associati con un aumentato rischio, rispettivamente di 1,6 e 2,3 di aumento di PCR. Per gli individui con entrambi questi fattori di rischio, il rischio aumentava di 3,3 volte, indicando un effetto additivo. Risultati simili venivano ottenuti per i livelli di leucociti e fibrinogeno. Questi risultati confermano precedenti osservazioni[16-17] e ciò dimostra che il fumo di sigarette contribuisce significativamente a generare un'infiammazione sistemica di grado lieve negli individui suscettibili. Inoltre i nostri risultati dimostrano che, indipendentemente dall'abitudine al fumo, una funzione polmonare scarsa è un importante fattore rischio per l'infiammazione sistemica di grado lieve.

Il meccanismo che sta alla base di quest'ultima osservazione non è interamente noto. Tuttavia ci sono dati convincenti che suggeriscono che malattie come la BPCO, una delle cause più importanti di riduzione del FEV_1 nella popolazione generale, determinano un'importante componente flogistica nelle vie aeree[5,29] che persiste anche dopo che il soggetto

Tabella 5—*Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV_1 e livello sierico di cotinina nei soggetti con rapporto FEV_1/FVC ≥ 0,7**

	Quartili di FEV_1, % del predetto (n = 1890)			
Variabile†	4 quartile (> 110,1%)	3 quartile (99,7–110,1%)	2 quartile (89,1–99,7%)	1 quartile (≤ 89,1%)
Leucociti				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,42 (1,07–1,89)	1,65 (1,24–2,19)	2,12 (1,60–2,80)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	4,04 (2,82–5,80)	2,97 (2,06–4,28)	4,89 (3,55–6,73)	5,76 (4,25–7,80)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,03 (0,81–1,31)	1,28 (1,01–1,62)	1,19 (0,92–1,52)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,18 (0,82–1,70)	1,32 (0,93–1,87)	1,47 (1,07–2,04)	1,44 (1,06–1,97)
Fibrinogeno				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,07 (0,83–1,38)	1,39 (1,08–1,79)	1,48 (1,15–1,89)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,35 (0,92–1,98)	1,71 (1,17–2,48)	1,57 (1,10–2,23)	2,41 (1,79–3,25)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,38 (1,15–1,67)	1,49 (1,23–1,80)	2,09 (1,73–2,53)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,72 (1,29–2,30)	2,33 (1,76–3,07)	2,04 (1,57–2,65)	3,39 (2,66–4,34)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

Tabella 6—*Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV_1 e livello sierico di cotinina nei soggetti fumatori attivi ed ex-fumatori**

	Quartili di FEV_1, % del predetto (n = 5795)			
Variabile†	4 quartile (> 103,8%)	3 quartile (92,1–103,8%)	2 quartile (78,9–92,1%)	1 quartile (≤ 78,9%)
Leucociti				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,39 (0,90–2,12)	1,53 (0,99–2,35)	2,82 (1,88–4,24)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	3,32 (2,19–5,06)	4,81 (3,24–7,14)	5,07 (3,46–7,43)	5,04 (3,45–7,38)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,05 (0,75–1,47)	1,38 (0,98–1,93)	1,57 (1,11–2,23)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,09 (0,76–1,56)	1,34 (0,95–1,88)	1,49 (1,07–2,06)	1,48 (1,07–2,05)
Fibrinogeno				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,18 (0,82–1,71)	1,39 (0,97–1,99)	1,63 (1,15–2,33)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,73 (1,17–2,56)	1,84 (1,25–2,70)	2,09 (1,47–2,99)	2,64 (1,89–3,68)
Piastrine				
Cotinina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,48 (1,15–1,90)	1,59 (1,22–2,05)	2,75 (2,11–3,57)
Cotinina ≥ 10 ng/mL	1,85 (1,40–2,44)	2,18 (1,66–2,86)	2,64 (2,04–3,43)	3,44 (2,67–4,44)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

ha smesso di fumare.[30,31] È possibile che questa componente infiammatoria si possa estendere alla circolazione sistemica, determinando uno stato di flogosi sistemica di grado lieve.[32-35] L'intensità della flogosi sistemica è ulteriormente amplificata dal fumo attivo. Abbiamo anche osservato che i soggetti con una riduzione del FEV_1, dovuta a una malattia restrittiva, presentavano anche un'infiammazione sistemica. Ciò suggerisce che in generale l'infiammazione polmonare, indipendente dalla causa, può produrre infiammazione sistemica.

Questo studio ha molti punti di forza. In primo luogo è stato condotto usando un ampio e rappresentativo campione di soggetti tra la popolazione degli USA, rendendo la potenza statistica sufficientemente forte da poter valutare l'eventuale interazione tra il fumo e la riduzione del FEV_1 su vari marker di infiammazione sistemica. In secondo luogo, grazie alla natura del NHANES 3, noi siamo stati in grado di usare un marker di esposizione al tabacco ben validato quale la cotinina sierica, evitando pertanto errori di classificazione dei fumatori e non fumatori, come è avvenuto in alcuni studi che si basavano esclusivamente sulla storia e le dichiarazioni dei pazienti. In terzo luogo, noi siamo stati in grado di controllare importanti fattori confondenti quali età, sesso, razza e BMI, e ciò rende i nostri risultati affidabili e validi.

Lo studio presenta anche diverse limitazioni. In primo luogo, poiché il NHANES 3 era uno studio cross-sezionale, la natura temporale della relazione tra fumo attivo, ridotta capacità funzionale ed elevati livelli di marker infiammatori è incerta. È plausibile, anche se improbabile, che l'infiammazione sistemica possa produrre l'infiammazione polmonare e non il contrario. Futuri studi prospettici sono necessari per capire meglio l'associazione temporale tra relazioni. In secondo luogo, anche se lo studio è stato controllato per molti fattori confondenti, dovuto alla sua natura osservazionale, ci potrebbero essere altri fattori confondenti non presi in considerazione. In terzo luogo nel database del NHANES 3 non erano contenute informazioni sulla presenza di infezioni o esacerbazioni. Poiché la PCR e gli altri marker possono aumentare durante questi episodi, questi episodi potrebbero essere considerati fattori confondenti. Tuttavia è improbabile che ciò possa aver influenzato i risultati poiché la maggior parte dei soggetti era stabile all'epoca della valutazione. Infine il database NHANES 3 non includeva informazioni complete sulle comorbilità o i farmaci. Tuttavia, è rassicurante che l'inclusione di condizioni auto-riportate, come le cardiopatie, il cancro, il diabete, l'artrite, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, e l'uso di corticosteroidi sistemici e di aspirina nel modello di regressione non ha alterato sostanzialmente i risultati globali dello studio. Ciò suggerisce che i nostri risultati non sono stati influenzati da questi fattori.

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che esiste un effetto additivo del fumo di sigaretta e del FEV_1 ridotto su vari marker di infiammazione sistemica. Poiché un'infiammazione sistemica persistente di grado lieve può determinare varie complicanze quali la cachessia e la morbilità e mortalità cardiovascolare, i nostri risultati possono spiegare il

motivo per cui certe malattie, come la BPCO, sono associate con queste complicanze sistemiche e perché il fumo aumenta il rischio di queste complicanze in questi pazienti. Questi dati enfatizzano ulteriormente l'importanza della disassuefazione da fumo di sigaretta nei pazienti con ridotta funzione polmonare. Tuttavia i nostri dati suggeriscono anche che la cessazione del fumo può essere utile a mantenere, ma non a normalizzare completamente, i livelli di PCR e altri biomarker di infiammazione, se esiste già una compromissione della funzione polmonare.

Bibliografia

1 Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. Chest 2000; 118:656–664

2 Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996; 313:711–715

3 Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmo, Sweden. Circulation 2001; 103:3086–3091

4 Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med 1976; 294:1071–1075

5 Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:469–473

6 Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, et al. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. Eur Respir J 1999; 13:718–722

7 Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. Am J Med 2003; 114:758–762

8 Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, et al. Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. Thorax 2002; 57:779–783

9 Rayner RJ, Wiseman MS, Cordon SM, et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis. Respir Med 1991; 85:139–145

10 Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003; 107:1514–1519

11 Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51:819–824

12 de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF-α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:633–637

13 Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1414–1418

14 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115–126

15 US Surgeon-General. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1984

16 Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med 2003; 138:891–897

17 Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. Am J Cardiol 2002; 89:1117–1119

18 National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, 1994; Publication No. (PHS) 94–1308

19 Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3), 1988–1994. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1996

20 American Thoracic Society Standardization of spirometry: 1987 update. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1285–1298

21 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:179–187

22 Bernert, JT Jr, Turner WE, Pirkle JL, et al. Development and validation of sensitive method for determination of serum cotinine in smokers and nonsmokers by liquid chromatography/atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry. Clin Chem 1997; 43:2281–2291

23 Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, et al. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. JAMA 1996; 275:1233–1240

24 Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, et al. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. JAMA 1998; 280:135–139

25 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111:1805–1812

26 Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. Eur Heart J 2000; 21:1584–1590

27 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. Am J Med 1999; 106:506–512

28 Tice JA, Browner W, Tracy RP, et al. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. Am J Med 2003; 114:199–205

29 Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22:672–688

30 Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. Thorax 2000; 55:12–18

31 Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1262–1267

32 van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10)). Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:826–830

33 Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, et al. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. Am J Respir Cell Mol Biol 2002; 27:34–41

34 Tan WC, Qui D, Liam BL, et al. The human bone marrow response to fine particulate air pollution. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1213–1217

35 Salvi S, Blomberg A, Rudell B, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after shortterm exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:702–709

La ventilazione non invasiva a pressione positiva nel trattamento del coma ipercapnico secondario ad insufficienza respiratoria*

Gumersindo Gónzalez Díaz, MD; Andres Carrillo Alcaraz, MD;
Juan Carlos Pardo Talavera, MD; Pedro Jara Pérez, MD;
Antonio Esquinas Rodriguez, MD; Francisco Garcísa Cordoba, MD;
Nicholas S. Hill, MD, FCCP

Introduzione: **Il coma ipercapnico secondario ad insufficienza respiratoria acuta (ARF) è considerato una controindicazione al trattamento con la ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV). Tuttavia, l'intubazione espone questi pazienti al rischio di complicanze quali le polmoniti nosocomiali, la sepsi ed anche la morte.**
Pazienti e metodi: **Abbiamo condotto uno studio prospettico, in aperto, non controllato per determinare i risultati della terapia con NPPV in pazienti con un punteggio nella scala del coma di Glasgow (GCS) ≤ 8 per ARF. L'obiettivo primario dello studio era di determinare l'efficacia della terapia con NPPV (definita come una risposta al trattamento che permetta al paziente di evitare l'intubazione orotracheale, di sopravvivere per la durata della degenza in terapia intensiva e per almeno le 24 ore successive in un reparto medico) in pazienti con coma ipercapnico, comparandoli con quelli che iniziano il trattamento con NPPV con stato di coscienza conservato. L'obiettivo secondario dello studio era di identificare le variabili in grado di predire il fallimento della terapia con NPPV in questi pazienti.**
Risultati: **Un totale di 78 pazienti in stato di coma (80%) e 605 pazienti con GCS > 8 (70%; p = 0,04) rispondevano alla terapia con NPPV. Un totale di 25 pazienti comatosi (26,3%) e 287 pazienti non in coma (33,2%; p = 0,17) sono deceduti durante la degenza in ospedale. Le variabili correlate al successo del trattamento con NPPV erano il punteggio GCS un'ora dopo l'inizio della terapia (odds ratio [OR], 2,32; intervallo di confidenza al 95% [IC], da 1,53 a 3,53) ed il grado di compromissione multiorgano, misurato dal punteggio massimo sequenziale di insufficienza d'organo raggiunto durante la terapia con NPPV (OR, 0,72; IC al 95%, da 0,55 a 0,92).**
Conclusioni: **Abbiamo concluso che pazienti selezionati con coma ipercapnico secondario a ARF possono essere trattati con successo con la NPPV allo stesso modo dei pazienti non in coma con ARF.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:49-57)

Parole chiave: insufficienza respiratoria acuta; pressione positiva a doppio livello delle vie aeree; BPCO; coma ipercapnico; ventilazione non invasiva

Abbreviazioni: APACHE = acute physiologic and chronic health evaluation; ARF = insufficienza respiratoria acuta; DNI = ordine di non intubazione; EPAP = pressione positiva espiratoria; FIO_2 = frazione di ossigeno inspirato; GCS = Glasgow coma scale; IPAP = pressione positiva inspiratoria; NPPV = ventilazione non invasiva a pressione positiva; FR = frequenza respiratoria; SAPS = simplified acute physiology score; SOFA = valutazione sequenziale del danno d'organo.

*Dall'Intensive Care Unit (Dott. Gónzalez Díaz, Carrillo Alcaraz, Pardo Talavera, Jara Pérez, Esquinas Rodriguez e García Cordoba), Hospital JM Morales Meseguer, Murcia, Spain; and Pulmonary, Critical Care, and Sleep Division (Dott. Hill), Tufts-New England Medical Center, Boston, MA.
I Dott. González Díaz e Carillo Alcarez sono membri della Spanish Investigation Net in Acute Respiratory Failure (RED GIRA rete di ricerca spagnola sull'insufficienza respiratoria acuta).

Manoscritto ricevuto il 6 maggio 2004; revisone accettata il 31 agosto 2004.

Corrispondenza: Gumersindo Gónzalez Díaz, MD, Intensive Care Unit. Hospital Morales Meseguer, C/Marqués de los Velez s/n, 30008 Murcia, Spain; e-mail: gumersindoj.gonzalez@carm.es
(CHEST 2005; 127:952-960)

Negli ultimi anni l'uso della ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta (ARF) si è largamente diffuso nelle terapie intensive.[1-2] In pazienti con BPCO riacutizzata, il trattamento con NPPV non solo migliora gli aspetti fisiologici dell'insufficienza respiratoria, ma riduce anche il ricorso all'intubazione endotracheale, le complicanze legate alla ventilazione meccanica, la durata del ricovero ospedaliero e la mortalità intraospedaliera.[3-10] Inoltre il trattamento con NPPV di questi pazienti può avere un miglior rapporto costo-beneficio rispetto alle terapie tradizionali, inclusa la ventilazione meccanica invasiva.[11] Esistono minori evidenze sul trattamento con NPPV dell'insufficienza respiratoria ipossiemica. I sei studi randomizzati[12-17] pubblicati fino ad oggi su questo tipo di utilizzazione non hanno fornito risultati definitivi, principalmente a causa del fatto che hanno riguardato pochi pazienti con ARF di origine diversa.[18-19]

Naturalmente, sia l'ipoventilazione acuta che l'insufficienza respiratoria ipossiemica possono portare al coma, che è generalmente correlato ad un aumento della $PaCO_2$ e ad altre alterazioni di tipo metabolico. Gli studi randomizzati[3-19] che hanno valutato l'uso della NPPV nel trattamento dell'ARF hanno, senza eccezione alcuna, utilizzato la compromissione dello stato neurologico come criterio di esclusione, a causa del fatto che un sensorio depresso può esporre il paziente al rischio di aspirazione. In due articoli di revisione dei dati presenti in letteratura, il deterioramento dello stato di coscienza era considerato una controindicazione al trattamento con NPPV[20] ed un criterio per la sua esclusione.[21] Una consensus conference internazionale[22] ha considerato la presenza di encefalopatia di grado severo con un punteggio nella scala del coma di Glasgow (GCS) < 10 come controindicazione al trattamento con NPPV. Di norma, questi pazienti vengono intubati per proteggere le vie aeree. Tuttavia, la necessità di escludere pazienti in stato di coma dal trattamento con NPPV non è mai stata valutata prospetticamente. Inoltre, abbiamo osservato che alcuni pazienti che hanno rifiutato l'intubazione hanno avuto un buon risultato prognostico dopo terapia con NPPV nonostante si fossero inizialmente presentati in stato di coma. Questa esperienza ci ha portato a riesaminare il nostro comportamento con questo tipo di pazienti. L'obiettivo del presente studio era di valutare prospetticamente l'efficacia e la sicurezza della NPPV applicata utilizzando una modalità a doppio livello di pressione in pazienti con ARF e grave deterioramento dello stato di coscienza (punteggio GCS ≤ 8) rispetto a pazienti con pinteggio GCS > 8. Un secondo obiettivo era di determinare le variabili in grado di predire la mancata risposta alla terapia con NPPV nei pazienti comatosi.

Materiali e metodi

Questo studio prospettico osservazionale è stato condotto fra il 1° gennaio 1997 ed il 31 maggio 2002 in pazienti ricoverati in UTI (Unità di Terapia Intensiva) per ARF e grave deterioramento dello stato di coscienza (punteggio GCS ≤ 8). Lo studio è stato approvato dal comitato etico della nostra istituzione ed è stato ottenuto un consenso informato scritto dai pazienti o dai loro familiari.

Pazienti inclusi

Sono stati trattati con NPPV pazienti consecutivi ricoverati per ARF che presentavano le seguenti indicazioni standard: stress respiratorio moderato-severo accompagnato da tachipnea (per ARF da ipoventilazione, > 24 atti/min; per ARF ipossiemica, > 29 atti/min) e ritenzione di CO_2 acuta o acuta su cronica ($PaCO_2$ > 45 mm Hg; pH < 7,35); o coma secondario a grave ipossiemia (rapporto PaO_2/frazione inspirata di O_2 < 200). I pazienti ipercapnici in stato di coma (GCS ≤ 8) formavano un gruppo e quelli con stato di coscienza conservato costituivano il gruppo di controllo.

Pazienti esclusi

Le controindicazioni all'uso della terapia con NPPV erano il respiro di tipo agonico e l'apnea, recenti interventi chirurgici facciali, dell'esofago o delle vie aeree superiori, secrezioni eccessive delle vie aeree o deformità facciali che impedissero l'applicazione della maschera. L'instabilità emodinamica che rispondeva al trattamento con fluidi e farmaci vasoattivi non era considerata una controindicazione al trattamento con NPPV. Venivano esclusi quei pazienti nei quali veniva identificata, tramite la storia clinica e gli esami di laboratorio, una diversa eziologia del coma, ad esempio ipoglicemica, neurologica o farmacologica. Veniva effettuata una TC cranica in quei pazienti che rimanevano comatosi nonostante la normalizzazione del pH e della $PaCO_2$.

Ventilatore, modalità ventilatoria ed interfaccia

La terapia con NPPV era realizzata sotto forma di ventilazione a pressione positiva a due livelli (BiPAP ST-D o VISION Ventilator Support System; Respironics, Inc; Murrysville, PA) utilizzando una maschera facciale di misura appropriata (Respironics). La testa del paziente era sollevata di 45° per minimizzare il rischio di aspirazione. La maschera facciale era mantenuta in sede a livello della testa con strisce di tessuto e velcro che venivano strette in modo da minimizzare le perdite d'aria, facendo comunque attenzione ad evitare una pressione eccessiva sulla cute. Nella maggior parte dei pazienti si applicava sul naso una pellicola tipo pelle artificiale. Qualche perdita si verificava attorno ai sondini nasogasatrici, ma questo inconveniente veniva affrontato posizionando il sondino nel punto che si rivelava più idoneo per ridurre al minimo le perdite d'aria e utilizzando, quando necessario, cerotto o garze di contenimento. Monitoravamo la pressione inspiratoria e ci accertavamo che le perdite non fossero di entità tale da ridurre la pressione somministrata.

Protocollo per la ventilazione non invasiva

All'ammissione in UTI veniva posizionato in tutti i pazienti un sondino nasogastrico per ridurre al minimo il rischio di distensione gastrica e vomito. Il ventilatore era regolato in modalità spontanea/temporizzata, con una frequenza respiratoria (FR) minima di 20-25 atti/min. La pressione inspiratoria iniziale (IPAP) era regolata a 12 cm H_2O. Il livello di IPAP veniva aumentato di 2-3 cm H_2O ogni 4 ore in base alla tolleranza del paziente, per mantenere il pH ad un valore > 7,30, ma non superava i 30 cm H_2O.

Il valore iniziale della pressione positiva espiratoria (EPAP) era pari a 5 cm H_2O, sebbene potesse anche essere aumentato se necessario per controbilanciare la pressione positiva intrinseca

di fine espirazione o per correggere l'ipossiemia, o potesse essere ridotto per migliorare il comfort del paziente. La FIO_2 veniva aggiustata in modo da mantenere una saturazione arteriosa > 92% con una FIO_2 < 60%, se possibile. A ciascun paziente venivano prelevati campioni di sangue arterioso prima della connessione al ventilatore e 1 ora dopo l'inizio della terapia. Successivamente i prelievi venivano realizzati ogni 12 ore o secondo le necessità cliniche.

Tutti i pazienti proseguivano la ventilazione meccanica fino ad un valore di GCS pari a 15. Quando i pazienti risultavano adeguatamente ossigenati (saturazione di O_2 > 95%; FIO_2 < 40% o equivalente) e la FR era ≤ 24 atti/min, diminuivamo il livello di IPAP ed EPAP di 3 e 2 cm H_2O rispettivamente ogni ora, fino a raggiungere valori di pressione di 12 e 5 cm H_2O rispettivamente. Se l'ossigenazione e la FR si mantenevano stabili, interrompevamo la NPPV ed osservavamo il paziente. Se la FR superava i 30 atti/min, la saturazione di O_2 scendeva al di sotto dell'88%, o il paziente diventava sudato o manifestava segni di eccessivo impegno respiratorio, riprendevamo la terapia con NPPV interrompendola ad intervalli, in base alla tolleranza del paziente, fino a che quest'ultimo non era in grado di respirare in modo autonomo.

Criteri per l'intubazione

I pazienti che non avevano rifiutato tale procedura venivano intubati per via orotracheale se si verificava una qualsiasi delle seguenti condizioni: peggioramento dello stress respiratorio nonostante la terapia con NPPV; arresto respiratorio; secrezioni respiratorie difficilmente gestibili; aritmie ventricolari incontrollate; instabilità emodinamica che non rispondeva alla terapia con fluidi e/o farmaci vasoattivi (con una dosa massima di epinefrina di 0,3 µg/kg/min); una FR persistentemente > 40 atti/min nonostante l'ottimizzazione dell'interfaccia e della modalità di ventilazione; assenza di miglioramento degli scambi gassosi entro le prime 2 o 3 ore di trattamento con NPPV; o mancanza di un miglioramento dello stato di coscienza (aumento di almeno 2 punti rispetto al valore di GCS all'inizio della NPPV). I pazienti che avevano rifiutato l'intubazione continuavano il trattamento con NPPV fino a quando miglioravano, rifiutavano di proseguire la NPPV o morivano.

Efficacia della tecnica

La terapia con NPPV era considerata efficace quando il paziente evitava l'intubazione endotracheale, presentava un completo recupero dello stato di coscienza, veniva dimesso dall'UTI ed era ancora vivo dopo 24 ore di degenza in reparto medico senza necessità di ripristinare la terapia con NPPV. I pazienti erano considerati intolleranti alla terapia se erano incapaci di cooperare alla trattamento, si toglievano la maschera e rifiutavano di proseguire la ventilazione. La mancata risposta alla terapia con NPPV si verificava quando il paziente andava incontro ad un peggioramento degli scambi gassosi o a stress respiratorio nonostante l'ottimizzazione della tecnica, con conseguente ricorso all'intubazione o decesso del paziente. I pazienti sopravvissuti erano quelli che venivano dimessi vivi dall'ospedale.

Misure

All'inizio della terapia con NPPV venivano anche registrati: l'età, il sesso, gli indicatori di severità con i punteggi APACHE (acute physiologic and chronic health evaluation) II e SAPS (simplified acute physiologic score) II, il reparto di provenienza (dipartimento di emergenza o reparto medico), la malattia di base e le condizioni respiratorie antecedenti l'evento acuto. Ogni ora venivano misurati FR, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, saturazione di O_2 del sangue arterioso, punteggio GCS, temperatura e diuresi. Venivano anche registrati il tempo totale di utilizzazione della NPPV in giorni ed ore, così come la IPAP, la EPAP e la FIO_2 impostate sul ventilatore e le perdite d'aria.

Oltre ai prelievi per i gas ematici venivano effettuati giornalmente prelievi ematici per la determinazione dei livelli di glucosio, urea, creatinina ed enzimi epatici, globuli gianchi, piastrine e concentrazione di emoglobina. I pazienti in terapia intensiva erano sottoposti quotidianamente ad esame radiografico del torace. Durante la degenza venivano anche registrate queste ulteriori variabili. La comparsa di una sindrome da insufficienza multiorgano era valutata attraverso l'indice di compromissione sequenziale d'organo (SOFA), 23 con la registrazione quotidiana del punteggio di insufficienza di ogni organo, insieme alla comparsa di complicazioni correlate alla ventilazione meccanica (lesioni cutanee, secchezza delle mucose, vomito, inalazione e mancanza di comfort). Inoltre, venivano registrate la durata della degenza in UTI e in ospedale, la sopravvivenza e mortalità intraospedaliera e la mortalità attesa secondo il punteggio SAPS II.

Analisi statistica

Le variabili continue erano espresse come media ± DS e le variabili categoriche venivano registrate come percentuali. Le correlazioni tra due variabili qualitative erano analizzate con il test del χ^2 o il test esatto di Fisher. Per identificare le variabili con distribuzione normale veniva utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. In questi casi, comparavamo i valori medi con il test t di Student per dati indipendenti, mentre usavamo il test t per dati appaiati per comparare i dati di ogni pazienti prima e dopo il trattamento. La variabili senza varianza omogenea e distribuzione normale venivano comparate con un test non parametrico (Mann-Whitney). La correlazione tra due variabili qualitative veniva valutata calcolando i coefficienti di correlazione di Pearson. Tutte le analisi erano a due code ed erano considerate significative con un valore di p ≤ 0,05. Infine, è stata realizzata un'analisi multivariata con regressione logistica. Nell'analisi multivariata sono state prese in considerazione solo le variabili che nell'analisi univariata avevano un p ≤ 0,10. L'analisi statistica è stata realizzata con un programma computerizzato di statistica (SPSS, versione 10.0; SPSS; Chicago, IL).

RISULTATI

Nel periodo dello studio sono stati ammessi in UTI 2865 pazienti con ARF, 958 dei quali (33,4%) sono stati trattati con NPPV. Di questi pazienti, 95 (10,1%) avevano un punteggio GCS all'ammissione in UTI ≤ 8 e 863 avevano un punteggio GCS > 8. La percentule globale di successo del trattamento con NPPV è stata leggermente più alta nei pazienti in coma che nei pazienti con punteggio GCS > 8 (80,0% e 70,1%, rispettivamente; p = 0,0434). Nonostante ciò, la mortalità ospedaliera non è risultata significativamente diversa nei due gruppi. La mortalità dei pazienti in coma ipercapnico è stata del 26,3%, rispetto al 33,2% per i pazienti non in stato di coma (p = 0,1706) [Tabella 1]. Nel sottogruppo più numeroso, i pazienti con BPCO, la percentuale di successo in quelli con encefalopatia severa è stata dell'86%, rispetto all'89% registrato negli altri pazienti (p = 0,5430). Nello stesso modo, non è risultata significativamente diversa la mortalità intraospedaliera tra i due gruppi (27% e 20%, rispettivamente; p = 0,2411). D'altro canto, i pazienti comatosi

con ARF ipossiemica causata da polmonite o ARDS hanno mostrato una percentuale di successo della NPPV più bassa che quelli con miglior livello di coscienza (25% vs 45%, rispettivamente; p = 0,299), sebbene la mortalità intraospedaliera sia risultata simile (50% e 47%, rispettivamente; p = 1,000).

Caratteristiche dei pazienti comatosi

Il gruppo dei pazienti in stato di coma era costituito da 46 uomini e 49 donne. L'età media era di 73 ± 9 anni (uomini, 70 ± 12 anni; donne 74 ± 12 anni; range di età, da 42 a 88 anni), il punteggio medio APACHE II era di 29 ± 7 ed il punteggio medio SAPS II era di 53 ± 13. Il punteggio medio GCS di questi 95 pazienti al momento dell'ammissione in UTI era di 6,5 ± 1,7. Nell'11,6% dei casi il punteggio GCS era di 3, nel 40,1% dei casi il punteggio era compreso tra 4 e 7 e nel 45,3% dei casi il punteggio era pari a 8. La causa dell'ARF era la BPCO in 66 pazienti, una polmonite in 4 pazienti, un'ARDS (da sepsi in 3 pazienti; da pancreatite acuta in 1 paziente) in 4 pazienti, un edema acuto cardiogeno in 10 pazienti, una sindrome obesità-ipoventilazione in 5 pazienti, l'asma in 2 pazienti e la cifoscoliosi in 2 pazienti. C'erano anche due pazienti postoperatori (un paziente sottoposto a tiroidectomia con paralisi delle corde vocali; un paziente sottoposto ad intervento per ulcera gastrica). In 25 pazienti (26,3%), c'erano precise direttive di non intubazione (DNI). In 57 pazienti (60%) è stato utilizzato lo stesso tipo di ventilatore (VISION; Respironics) e in 38 pazienti (40%) è stato usato un altro ventilatore (BiPAP ST-D; Respironics). Dopo la prima ora il valore medio di IPAP era di 17 ± 2 cm H_2O e la EPAP media era di 7 ± 1 cm H_2O.

Tabella 1—*Successo della terapia e mortalità intraospedaliera nei pazienti comatosi e non comatosi all'inizio del trattamento con NPPV**

Variabile	Non in coma	In coma	Valore di p
Totale	863 (100)	95 (100)	
Successo	605 (70,1)	76 (80,0)	0,0434
Mortalità intraospedaliera	287 (33,2)	25 (26,3)	0,1706
BPCO	220 (25,5)	66 (69,5)	
Successo	196 (89,0)	57 (86,3)	0,5430
Mortalità intraospedaliera	45 (20,4)	18 (27,2)	0,2411
EPAC	189 (21,9)	10 (10,5)	
Successo	140 (74,1)	8 (80,0)	1,000
Mortalità intraospedaliera	63 (33,3)	2 (20,0)	0,503
Polmonite-ARDS	194 (22,5)	8 (8,4)	
Successo	89 (45,9)	2 (25,0)	0,299
Mortalità intraospedaliera	91 (46,9)	4 (50,0)	1,000
Altri	260 (30,1)	11 (11,6)	
Successo	180 (69,2)	9 (81,8)	0,513
Mortalità intraospedaliera	88 (33,8)	1 (9,1)	0,108

*Valori espressi come N. (%), se non altrimenti indicato. EPAC = edema polmonare acuto cardiogeno.

Variabili fisiologiche

Al momento dell'arruolamento nello studio, tutti i pazienti in stato di coma presentavano un'insufficienza respiratoria di grado severo. La maggior parte erano ipercapnici, ma alcuni erano inizialmente ipossici ed erano diventati ipercapnici dopo aver sviluppato fatica dei muscoli respiratori. All'ammissione in UTI il rapporto PaO_2/FIO_2 aveva un valore medio di 139 ± 43, la $PaCO_2$ media era di 99 ± 19 mm Hg (range, da 60 a 166 mm Hg) ed il pH medio era di 7,13 ± 0,06 (range, da 6,93 a 7,23). I parametri fisiologici, con l'esclusione della FR e della PA sistolica, miglioravano significativamente dopo 1 ora di trattamento con NPPV (Tabella 2).

Prognosi dei pazienti

La durata media del trattamento con NPPV per i pazienti in coma è stata di 2,0 ± 1,3 giorni, per un totale di 27 ± 19 ore di NPPV. Un completo recupero dello stato di coscienza (punteggio GCS = 15) è stato raggiunto in 81 pazienti (85,3%), entro un periodo medio di tempo di 4,1 ± 2,4 ore dall'inizio della NPPV. Inoltre, c'era una correlazione debole, ma statisticamente significativa (r = 0,22; p = 0,048) tra il livello di $PaCO_2$ all'ammissione in UTI ed il tempo necessario per il recupero dello stato di coscienza (punteggio GCS = 15).

Una risposta positiva alla terapia (successo) è stata ottenuta in 76 dei pazienti in stato di coma (80,0%). Tredici pazienti (13,7%) sono stati intubati, 10 per uno stato di shock che non rispondeva alla terapia con fluidi o farmaci vasoattivi e 3 per l'aggravarsi dell'insufficienza respiratoria. Sei pazienti (6,3%), tutti con un ordine DNI, sono deceduti durante il trattamento con NPPV. La durata media della degenza in UTI ed in ospedale è stata di 6,7 ± 16,8 giorni e 18,9 ± 9,9 giorni, rispettivamente (Tabella 3). Nessun paziente è stato riammesso in UTI dopo la dimissione in reparto medico. Dieci pazienti (10,5%) sono deceduti in UTI (inclusi i 6 deceduti durante il trattamento con NPPV) e 15 pazienti

Tabella 2—*Evoluzione delle variabili fisiologiche nei pazienti in coma**

Variabile	Terapia con NPPV: All'inizio	Terapia con NPPV: Dopo 1 ora	Valore di p
Rapporto PaO_2/FIO_2	139 ± 43	189 ± 42	< 0,001
pH arterioso	7,13 ± 0,06	7,22 ± 0,05	< 0,001
$PaCO_2$, mm Hg	99 ± 18	81 ± 19	< 0,001
GCS	6,5 ± 1,7	10,5 ± 2,4	< 0,001
FR, atti/min	27 ± 10	28 ± 6	0,652
FC, battiti/min	109 ± 15	107 ± 14	0,036
PA, mm Hg			
Sistolica	150 ± 24	153 ± 20	0,262
Diastolica	72 ± 14	69 ± 12	< 0,001

*Valori espressi come media ± DS, se non altrimenti specificato. FC = frequenza cardiaca.

(15,8%) sono deceduti in reparto medico nelle prime 24 ore dopo il trasferimento dall'UTI, per un totale di 25 decessi (Tabella 3). Dei 10 decessi avvenuti in UTI, 5 sono stati causati da ARF e gli altri da insufficienza multiorgano. Dei 15 pazienti deceduti in reparto medico, tutti affetti da BPCO, 11 sono morti per ARF, 3 per un'infezione nosocomiale e 12 avevano un ordine DNI.

Il tempo trascorso in terapia intensiva è stato significativamente maggiore per i pazienti che non hanno risposto al trattamento con NPPV rispetto a quelli che ne hanno tratto beneficio, ma la durata della degenza ospedaliera non ha mostrato differenze significative (Tabella 3). Ancora, come atteso, la mortalità intraospedaliera è stata significativamente più alta nei pazienti che non hanno risposto alla terapia con NPPV rispetto al gruppo con risposta positiva al trattamento (57,8% vs 18,4%, rispettivamente; $p < 0,001$).

Complicanze

In 29 pazienti (30,5%) sono state osservate complicanze attribuibili alla NPPV che non hanno però determinato una mancata risposta al trattamento (Tabella 3). La complicanza più frequente (evidenziata in 23 pazienti [24,2%]) è stata l'ulcerazione della cute a livello del naso o della fronte. Nonostante la presenza di un sondino nasogastrico in tutti i soggetti trattati, in cinque pazienti è stata osservata una distensione gastrica. In tre di questi pazienti si è verificato vomito e un paziente è andato incontro ad aspirazione con successiva necessità di intubazione orotracheale.

Fattori predittivi del successo della NPPV

Un'analisi multivariata condotta al fine di identificare i fattori correlati alla risposta positiva o negativa al trattamento con NPPV ha dimostrato che né il sesso, né l'età erano correlati alla risposta alla NPPV (Tabella 4). Non è stato sorprendente notare che la mancanza di risposta era più probabile nei pazienti con più alti punteggi relativi alla gravità della malattia ed alla compromissione dei vari organi. Punteggio GCS, FR, pH, $Pa{CO_2}$ e rapporto $Pa{O_2}/F{IO_2}$ all'ammissione in UTI non erano correlati alla risposta al trattamento, ma, con l'eccezione della FR, il loro miglioramento dopo la prima ora di terapia con NPPV si correlava ad una risposta positiva al trattamento (Tabella 4). La risposta alla NPPV era anche significativamente correlata con l'eziologia dell'ARF ($p = 0,013$), rappresentando i pazienti con BPCO ed i due affetti da asma severa la grande maggioranza dei pazienti che rispondevano al trattamento. I due pazienti asmatici erano di sesso maschile, di 55 e 60 anni di età, presentavano rispettivamente valori di pH di 7,05 e 6,96, valori di $Pa{CO_2}$ di 98 e 110 mm Hg, punteggio GCS di 8 e 6, e necessitavano di una durata della terapia con NPPV di 8 e 6 ore.

Alte percentuali di risposta alla terapia con NPPV sono state ottenute anche nei pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno e sindrome da obesità-ipoventilazione, mentre quelli con polmonite/ARDS avevano una maggiore percentuale di mancata risposta al trattamento. Le direttive DNI non hanno influenzato in maniera significativa la percentuale di risposta alla NPPV, che era del 74% nei pazienti interessati da tali direttive e dell'86% negli altri pazienti ($p = 0,560$). Allo stesso modo, il tipo di ventilatore utilizzato (BiPAP ST-D vs VISION) e l'anno del trattamento non erano associati a differenza nella prognosi (Tabella 4).

L'analisi multivariata (Tabella 5) effettuata a partire dai dati dell'analisi univariata ha identificato come fattori significativamente associati alla risposta alla terapia un maggiore punteggio GCS 1 ora dopo l'inizio della NPPV ed un minor grado di insufficienza multiorgano, evidenziato dalla correlazione negativa esistente con il massimo punteggio SOFA raggiunto durante trattamento con NPPV.

Fattori predittivi della mortalità imtraospedaliera nei pazienti comatosi trattati con NPPV

Un'analisi univariata separata (Tabella 6) ha mostrato che la sopravvivenza in ospedale era significativamente associata con più bassi punteggi APACHE II; SAPS II e SOFA all'ammissione in UTI, con minore tachipnea all'inizio della NPPV, con l'inizio della terapia all'interno del dipartimento di emergenza piuttosto che in un reparto medico (84% vs 59%, rispettivamente; $p = 0,007$) e con l'assenza di direttive DNI. I pazienti con direttive DNI mostravano una mortalità intraospedaliera del 52%, rispetto al 24% di quelli non interessati da tali direttive ($p = 0,001$). Inoltre, i pazienti trattati durante

Tabella 3—*Prognosi dei pazienti nei pazienti che rispondevano alla terapia con NPPV rispetto a quelli che non rispondevano al trattamento**

Variabile	Successo (n = 76)	Fallimento (n = 19)	Valore di p
Insufficienza multiorgano			0,002
Organi coinvolti			
2	40 (52,6)	4 (21,1)	
3	19 (25,0)	5 (26,3)	
4	14 (18,4)	5 (26,3)	
5	1 (1,3)	4 (21,1)	
6	2 (2,6)	1 (5,3)	
Complicanze della NPPV	21 (27,6)	8 (42,1)	0,200
Ulcerazione nasale	20 (26,3)	3 (15,8)	0,220
Irritazione oculare/ secchezza delle mucose	12 (15,8)	3 (15,8)	1,000
Distensione addominale	2 (2,6)	3 (15,8)	0,053
Vomito	0	3 (15,7)	0,007
Aspirazione	0	1 (5,2)	0,200
Durata del ricovero in UTI, g	3,7 ± 3,1	14,5 ± 36,6	0,034
Durata del ricovero in ospedale, g	16,6 ± 12,6	29,0 ± 44,8	0,734
Mortalità in UTI	0 (0)	10 (52,6)	< 0,0001
Mortalità intraospedaliera	14 (18,4)	11 (57,9)	< 0,0001

*Valori espressi come N. (%) o media ± DS, se non altrimenti specificato.

Tabella 4—*Analisi univariata dei fattori associati al successo o al fallimento del trattamento con NPPV in pazienti in coma**

Variabile	Successo (n = 76)	Fallimento (n = 19)	Valore di p
Età, anni	73 ± 9	72 ± 11	0,465
Punteggio APACHE II	28 ± 6	32 ± 7	0,025
SAPS II	51 ± 11	63 ± 17	< 0,0001
Massimo punteggio SOFA	7,9 ± 2,7	9,6 ± 3,1	0,019
GCS			
Ammissione	6,5 ± 1,8	6,1 ± 1,5	0,341
Prima ora	11,2 ± 2,0	7,9 ± 2,2	< 0,0001
FR			
Ammissione	27 ± 11	28 ± 9	0,686
Prima ora	27 ± 7	30 ± 5	0,144
pH			
Ammissione	7,13 ± 0,06	7,11 ± 0,08	0,631
Prima ora	7,23 ± 0,05	7,17 ± 0,05	< 0,0001
Pa_{CO_2}, mm Hg			
Ammissione	98 ± 18	102 ± 25	0,513
Prima ora	78 ± 16	95 ± 25	< 0,0001
Rapporto Pa_{O_2}/F_{IO_2}			
Ammissione	138 ± 40	140 ± 50	0,907
Prima ora	195 ± 40	166 ± 42	0,008
Recupero dello stato di coscienza (GCS=15)	4,0 ± 2,4	5,6 ± 2,7	0,166
NPPV			
giorni	2,2 ± 1,4	1,4 ± 0,9	0,017
ore	23 ± 17	20 ± 26	0,062
n. di sedute	2,8 ± 2,2	1,4 ± 0,7	< 0,0001
IPAP, cm H_2O all'ammissione	17 ± 2	17 ± 3	0,131
EPAP, cm H_2O all'ammissione	7 ± 1	8 ± 1	0,116
Sesso			0,151
Maschi	34	12	
Femmine	42	7	
Shock all'ammissione	2 (2,6)	5 (26,3)	0,003
Tipo di ventilatore			0,753
VISION	45 (78,9)	12 (21,1)	
BiPAP ST-D	31 (81,6)	7 (18,4)	
DNI, %	19 (25,0)	6 (31,6)	0,560

*Valori espressi come media ± DS o N. (%), se non altrimenti specificato.

Tabella 5—*Variabili associate con il fallimento della NPPV e la mortalità intraospedaliera rilevate mediante analisi multivariata**

Variabile	ß	OR	IC al 95%	Valore di p
Successo della NPPV				
GCS alla prima ora	– 0,8451	2,32	1,53–3,53	0,0001
Massimo punteggio SOFA	0,3277	0,72	0,55–0,92	0,0111
Mortalità intraospedaliera				
Massimo punteggio SOFA	0,4242	0,65	0,51–0,83	0,0006
FR all'ammissione	0,0962	0,90	0,84–0,97	0,0115
Successo della NPPV	– 1,8830	6,67	1,56–27,62	0,0101
DNI	1,5812	0,20	0,05–0,78	0,0210

*OR = odds ratio; IC = intervallo di confidenza.

gli ultimi anni dello studio, avevano migliori tassi di sopravvivenza (Tabella 6). Secondo un'analisi multivariata dei fattori che all'analisi univariata risultavano significativamente associati alla sopravvivenza, punteggi più alti dell'indice di insufficienza multiorgano SOFA, una FR più elevata all'ammissione in UTI e la presenza di direttive DNI erano associati ad una significativa riduzione delle possibilità di sopravvivenza (tutti gli odds ratio < 1), mentre una risposta al trattamento con NPPV era associata ad una maggiore possibilità di sopravvivenza (come atteso).

Discussione

Questo studio mostra che l'uso della NPPV in pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta ed encefalopatia severa, o coma, si associa ad una buona risposta e ad alte percentuali di sopravvivenza intraospedaliera, migliorando gli scambi gassosi ed il livello di coscienza con pochi effetti collaterali importanti. Questi risultati contrastano con quanto convenzionalmente si crede, tenendo conto che la maggior parte dei trial sulla NPPV, inclusi molti studi randomizzati e controllati,[3-17] hanno considerato il coma una controindicazione al trattamento con NPPV. Inoltre, una consensus conference internazionale sulla terapia intensiva[22] ha proposto che l'encefalopatia di grado severo (punteggio GCS < 10) fosse considerata una controindicazione alla terapia con NPPV. Sebbene non esistano basi scientifiche per tale raccomandazione, il razionale è che i pazienti in coma siano più a rischio di aspirazione a causa della depressione del sensorio e del ridotto riflesso della tosse.

Alcuni studi precedenti hanno trovato che migliori condizioni dello stato di coscienza all'inizio e dopo la prima ora di terapia si correlano con una risposta positiva al trattamento con NPPV.[24] Antòn e coll.[25] hanno valutato 44 episodi di riacutizzazione di BPCO in 37 pazienti ed hanno trovato che un miglior stato di coscienza all'inizio del trattamento ed un più evidente miglioramento dopo la prima ora di terapia predicevano una risposta positiva alla NPPV. Brochard e coll.[4] hanno compiuto osservazioni simili, riportando che un miglioramento dell'encefalopatia durante le prime 12 ore di NPPV è associato ad una risposta positiva al trattamento. Tuttavia, solo pochi studi hanno descritto l'utilizzo della NPPV nel coma ipercapnico. In uno studio,[26] 3 pazienti su 30 con ARF erano in coma con un punteggio GCS di 3, 2 pazienti venivano trattati con successo con NPPV e l'altro paziente non rispondeva alla terapia. Un secondo studio[27] ha descritto il pieno recupero dello stato di coscienza in un paziente anziano con coma ipercapnico dopo 61 ore di trattamento con NPPV. Più recentemente, una donna di 92 anni con BPCO in coma ipercapnico (pH 7,06; Pa_{CO_2} 185 mm Hg; punteggio GCS 3) è stata trattata con NPPV e maschera facciale utilizzando una ventilazione a doppio livello di pressione (pressione inspiratoria 30

cm H_2O; pressione espiratoria 5 cm H_2O). Il suo punteggio GCS era salito a 15 dopo 10 ore di ventilazione e la paziente è stata dimessa a domicilio dall'ospedale dopo 15 giorni.[28] In un'analisi retrospettiva[29] sull'uso del polmone d'acciaio nel trattamento di 150 pazienti con coma secondario ad insufficienza respiratoria ipercapnica, il punteggio APACHE II medio all'ammissione era di 31, la Pa_{CO_2} era di 112 mm Hg ed il pH arterioso era di 7,13. Nonostante la severità iniziale della malattia, il 70% dei pazienti evitava l'intubazione e sopravviveva all'ospedalizzazione.

Alla luce di queste precedenti esperienze favorevoli sull'uso della NPPV in pazienti con ridotti livelli di coscienza, abbiamo creato il presente protocollo di NPPV per il trattamento ed il follow-up dei pazienti con ARF ed encefalopatia severa o coma. Usando questo protocollo, abbiamo osservato un piccolo numero di complicanze, per lo più rappresentate da effetti collaterali legati alle maschere (ulcerazioni della cute del naso) o da distensione gastrica (Tabella 3). Le complicanze più importanti erano il vomito in tre pazienti, uno dei quali ha presentato, nonostante la presenza di un sondino nasogastrico, una sindrome da aspirazione per la quale è stato necessario procedere all'intubazione. Questa esperienza ha fatto emergere alcuni dubbi relativi all'efficacia dell'inserzione di routine del sondino nasogastrico, e, come conseguenza, non abbiamo più adottato tale procedura di routine in questi pazienti.

Tabella 6—*Variabili associate alla mortalità intraospedaliera**

Variabile	Vivi (n = 70)	Morti (n = 25)	Valore di p
Età, anni	73 ± 9	73 ± 11	0,805
Punteggio APACHE II	28 ± 5	33 ± 9	0,015
SAPS II	50 ± 10	61 ± 18	0,013
Massimo punteggio SOFA	7,5 ± 1,9	11,9 ± 4,8	< 0,0001
ECG			
Ammissione	6,5 ± 1,8	6,4 ± 1,6	0,934
Prima ora	10,6 ± 2,3	10,2 ± 2,8	0,451
Recupero dello stato di coscienza (GCS=15)	4,1 ± 2,2	3,8 ± 3,2	0,592
pH			
Ammissione	7,13 ± 0,07	7,14 ± 0,06	0,603
Prima ora	7,22 ± 0,05	7,22 ± 0,05	0,822
Pa_{CO_2}, mm Hg			
Ammissione	99 ± 18	100 ± 24	0,842
Prima ora	80 ± 18	84 ± 21	0,413
FR			
Ammissione	26 ± 11	32 ± 7	0,004
Prima ora	27 ± 7	30 ± 5	0,108
Rapporto Pa_{O_2}/Fi_{O_2}			
Ammissione	139 ± 43	137 ± 44	0,816
Prima ora	193 ± 42	179 ± 41	0,153
IPAP, cm H_2O all'ammissione	18 ± 2	17 ± 2	0,653
EPAP, cm H_2O all'ammissione	7 ± 1	8 ± 1	0,071
NPPV			
giorni	2,1 ± 1,4	2,0 ± 1,1	0,692
ore	27,5 ± 18,0	28,9 ± 22,4	0,774
Sesso			0,377
Maschi	32	14	
Femmine	38	11	
Shock all'ammissione	3 (4,3)	4 (16,0)	0,075
Tipo di ventilatore	43/27	14/11	0,634
VISION	43 (75,4)	14 (24,6)	
BiPAP ST-D	27 (71,1)	11 (28,9)	
DNI	12 (17,1)	13 (52,0)	0,001
Complicanze	22 (31,4)	7 (28,0)	0,749

*Valori espressi come media ± DS o N. (%), se non altrimenti specificato.

In questa popolazione di pazienti con malattia severa, la nostra percentuale globale di riuscita della terapia con NPPV, misurata dalla sua capacità di evitare l'intubazione endotracheale e dal numero di pazienti dimessi vivi dall'UTI, è stata pari all'80%. La percentuale era più elevata nei pazienti con patologia ostruttiva delle vie aeree e più bassa in quelli con polmonite o ARDS. Nel nostro studio la percentuale di risposta per i pazienti con BPCO (86,4%) si raffronta favorevolmente con quelle riportate in precedenti studi controllati (dal 75 al 100%).[4,6-9] Nei pazienti con polmonite e/o ARDS sono state riportate percentuali di risposta al trattamento con NPPV variabili, ma generalmente inferiori a quelle dei pazienti con BPCO.[30]

Sorprendentemente, nel nostro studio la percentuale globale di successo della terapia con NPPV era più alta nei pazienti in coma che in quelli con stato di coscienza conservato (80,0% vs 70,1%, rispettivamente; p = 0,043). Tuttavia, questo fatto era legato alla percentuale proporzionalmente più alta di pazienti con BPCO (69,5% vs 25,5%, rispettivamente) ed alla minore percentuale di pazienti con polmonite e ARDS (8,4% vs 22,5%, rispettivamente) nei due gruppi di pazienti comatosi e con stato di coscienza conservato. A causa della percentuale di successo relativamente alta (ma comparabile con i dati in letteratura) nel sottogruppo di pazienti con BPCO (più dell'80%) e della minore percentuale di successo nel sottogruppo con polmonite/ARDS, la distribuzione disuguale dei sottogruppi favoriva una più alta percentuale globale di riuscita del trattamento nel gruppo di pazienti in coma. Così, è più corretto concludere che le percentuali di successo erano paragonabili nei due gruppi di pazienti in coma e con stato di coscienza conservato. L'importante implicazione che deriva dal nostro studio è che la terapia con NPPV può essere applicata a pazienti con encefalopatia severa ed ai pazienti in coma (punteggio GCS ≤ 8) senza aumento delle percentuali di fallimento o di mortalità rispetto ai pazienti non comatosi con simile diagnosi.

Nei nostri pazienti i punteggi medi APACHE II e SAPS II erano molto alti, più alti che nella maggior parte dei precedenti studi controllati.[4,6-9] Solo lo studio retrospettivo sui pazienti in coma trattati con polmone d'acciaio[29] includeva punteggi APACHE II leggermente più elevati. Nel nostro studio punteggi molto elevati relativi al grado di severità della malattia si spiegano con l'età avanzata dei pazienti e con

la gravità della compromissione neurologica e dell'alterazione degli scambi gassosi. In particolare, ha contribuito ad alevare il valore dei punteggi di severità un basso valore medio di pH (7,13), e valori così bassi di pH sono stati associati in studi precedenti a basse percentuali di successo.[10,24] Nonostante ciò, la nostra percentuale di successo è simile ed in alcuni casi anche superiore a quella di studi precedenti, nonostante la presenza di un valore medio di pH più basso.[24] La somiglianza tra i nostri risultati e quelli dello studio sui pazienti BPCO in coma[29] trattati con polmone d'acciaio è notevole (percentuale di successo, 80% vs 70%, rispettivamente). I due studi hanno ottenuto risultati simili anche per qunto riguarda il numero di ore di ventilazione necessarie per il recupero dello stato di coscienza, il numero di ore totali di ventilazione e, soprattutto, la mortalità ospedaliera (26% vs 24%, rispettivamente). Uno studio caso-controllo[31] su pazienti BPCO trattati con ventilaizone non invasiva ha ottenuto simili risultati utilizzando polmone d'acciaio e NPPV.

Nel presente studio sono stati utilizzati due tipi di ventilatore, BiPAP ST-D e VISION (Respironics). Sebbene il ventilatore VISION abbia un miscelatore per l'ossigeno, un display grafico e la possibilità di impostare un tempo inspiratorio massimo e una rampa di salita della pressione, che non sono presenti nella BiPAP ST-D, la percentuale di successo con i due diversi ventilatori era simile. Questo può essere dovuto allo stato neurologico dei pazienti, che permetteva un eccellente adattamento senza bisogno di sedazione e rendeva non necessarie le funzioni presenti nel ventilatore VISION per migliorare l'adattamento del paziente alla ventilazione. Inoltre, la maggior parte dei nostri pazienti non avevano una severa insufficienza respiratoria ipossiemica, e i pochi che presentavano tale patologia sono stati trattati con il VISION. Degli 8 pazienti con polmonite, sette sono stati trattati con il VISION, inclusi i cinque pazienti che non hanno risposto alla terapia, mentre soltanto uno è stato trattato con la BiPAP ST-D.

Dato che la selezione dei pazienti ed i punteggi di severità non hanno subito variazioni nel tempo, pensiamo che il miglioramento negli ultimi anni del tasso di sopravvivenza sia dovuto alla maggiore esperienza ed alle capacità acquisite da parte dei medici e degli infermieri, così come a miglioramenti tecnologici relativi a maschere e ventilatori. Il modello multivariato ha identificato due fattori che erano significativamente correlati con la riuscita del trattamento con NPPV: un aumento del punteggio GCS dopo 1 ora dall'inizio della terapia ed un minore punteggio relativo alla compromisisone multiorgano, misurata con il massimo punteggio raggiunto con l'indice SOFA. Alcuni studi precedenti[32-34] hanno identificato l'età e l'indice APACHE II come fattori predittivi del successo o del fallimento della terapia con NPPV. Tuttavia, altri studi[24,25,35,36] non sono riusciti a trovare una correlazione significativa tra la percentuale di successo ed il punteggio APACHE II. In alcuni studi,[4,24] ma non in tutti,[32] la mancata risposta alla terapia con NPPV è stata anche associata ad un basso valore iniziale di pH. Nel nostro studio il valore iniziale di pH, FR, $PaCO_2$ e PaO_2/FIO_2 non erano correlati al successo della terapia. Quando tuttavia queste variabili venivano misurate 1 ora dopo l'inizio del trattamento con NPPV, in accordo con i risultati dei precedenti studi,[3,4,34,35] la $PaCO_2$, il pH e il rapporto PaO_2/FIO_2 erano più alti nei casi in cui la terapia aveva successo, mentre la FR era più bassa.

Considerato che il decesso in UTI o entro le prime 24 ore dal trasferimento in reparto medico rappresentava un fallimento della NPPV, non è sorprendente che nel nostro studio i fattori predittivi della mortalità si sovrappongano a quelli che predicono il fallimento della NPPV. Per esempio, un alto indice SOFA di disfunzione multiorgano era un importante fattore predittivo sia della mortalità che del fallimento della NPPV, in accordo con i risultati di studi precedenti.[37-39] All'inizio del trattamento, anche la FR e la presenza di un ordine DNI erano predittivi di un'elevata mortalità. Non sorprende il fatto che anche il fallimento della NPPV sia associato ad un alto rischio di morte. I tassi di mortalità in UTI ed intraospedalieri nei pazienti con ARF in coma trattati con NPPV erano del 10% e 26%, rispettivamente, e del 4,5% e 27,3%, rispettivamente, nei pazienti BPCO. Il tasso standardizzato di mortalità intraospedaliera (il rapporto fra il tasso di mortalità nella nostra popolazione e quello predetto in base al SAPS II) era molto basso (0,49). Pur riconoscendo che la natura non controllata del nostro studio non consente di trarre conclusioni definitive circa gli effetti della NPPV sulla sopravvivenza, crediamo che il basso tasso standardizzato di mortalità sia altamente suggestivo di un effetto positivo in termini di sopravvivenza attribuibile alla NPPV, dovuto molto probabilmente all'evitamento delle complicanze legate all'intubazione.

I limiti del nostro studio includono il suo disegno di tipo osservazionale e la mancanza di soggetti di controllo, che rendono più deboli le conclusioni che possiamo trarre. Ancora, molti dei nostri pazienti erano molto gravi e potrebbero essere deceduti indipendentemente dall'uso della NPPV. Quindi, il considerare il tasso di mortalità di per sé come un modo per determinare l'efficacia della tecnica può essere fuorviante. Inoltre, è importante sottolineare che questi risultati sono stati ottenuti in un centro con molta esperienza nel trattamento con NPPV. I risultati possono non essere altrettanto favorevoli in centri con minore esperienza.

Concludiamo che i pazienti con coma ipercapnico che sono per le altre loro caratteristiche buoni candidati alla terapia con NPPV hanno risultati dopo trattamento con NPPV altrettanto buoni dei pazienti con caratteristiche simili e stato di coscienza conservato. I pazienti con fattori reversibili alla base dell'ARF, come BPCO, asma o edema polmonare cardiogeno, hanno i risultati migliori, mentre i pazienti con ARDS o polmonite hanno meno possibilità di

rispondere alla terapia. Sulla base dei nostri dati, pensiamo che lo stato di coma non dovrebbe più essere considerato una controindicazione alla terapia con NPPV. Piuttosto, i pazienti con indicazione alla NPPV che si presentano in stato di coma dovrebbero essere trattati con NPPV con la consapevolezza che l'intubazione ed il decesso possono essere evitati nella maggioranza dei casi.

Bibliografia

1 Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. Thorax 2001; 56:373–378
2 Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiological survey. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:874–880
3 Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. Lancet 1993; 341:1555–1557
4 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333:817–822
5 Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51:1048–1050
6 Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1799–1806
7 Daskalopoulou E, Teara V, Fekete K, et al. Treatment of acute respiratory failure in COPD patients with positive airway pressure via nasal mask (NPPV) [abstract]. Chest 1993; 103:271S
8 Avdeev SN, Tret'iakov AV, Grigor'iants RA, et al. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Anesteziol Reanimatol 1998; 3:45–51
9 Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. Chest 1998; 114:1636–1642
10 Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trail. Lancet 2000; 355:1931–1935
11 Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. Crit Care Med 2000; 28:2094–2102
12 Wysocki M, Tric L, Wolf MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. Chest 1995; 107:761–768
13 Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 1998; 339:429–435
14 Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA 2000; 283:235–241
15 Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1585–1591
16 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosupressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 344:481–487
17 Auriant I, Jallot A, Hervé P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1231–1235
18 Pang D, Keenan SP, Cook DJ, et al. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. Chest 1998; 114:1185–1192
19 Masip J, Betbesé AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema. Lancet 2000; 356: 2126–2136
20 Hilberg RE, Johnson D. Noninvasive ventilation. N Engl J Med 1997; 337:1746–1752
21 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 540–577
22 Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure; organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. Intensive Care Med 2001; 27:166–178
23 Vincent JL, De Mendoca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/ failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 1998; 26:1793–1800
24 Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory disease due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax 1995; 50:755–757
25 Antón A, Güell R, Gómez J, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. Chest 2000; 117:828–833
26 Benhamou D, Girault C, Faure C, et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients. Chest 1992; 102:912–917
27 Scala R, Archinucci I, Naldi, et al. Noninvasive nasal venatilation in a case of hypercapnic coma. Minerva Anestesiol 1997; 63:245–248
28 Adnet F, Racine SX, Lapostolle F, et al. Full reversal of hypercapnic coma by noninvasive positive pressure ventilation. Am J Emerg Med 2001; 19:244–246
29 Corrado A, De Paola E, Gorini M, et al. Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency. Thorax 1996; 51: 1077–1082
30 Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, et al. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2001; 27:812–821
31 Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, et al. Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients. Chest 2002; 121:189–195
32 Lightowler JVJ, Elliot MW. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. Thorax 2001; 55:815–816
33 Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. Intensive Care Med 2001; 27:1718–1728
34 Soo Hoo GW, Santiago S, Williams J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. Crit Care Med 1994; 27:417–434
35 Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Chest 1996; 109:179–193
36 Poponick JM, Renston JP, Bennett RP, et al. Use of a ventilatory support system (BiPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. Chest 1999; 116:166–171
37 Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of noninvasive ventilation failure after initial success. Thorax 2000; 55:819–825
38 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993; 270:2957–2963
39 Sage WM, Rosenthal MH, Silverman JF. Is intensive care worth it? An assessment of input and outcome for the critically ill. Crit Care Med 1986; 14:777–782

review

Tosse cronica idiopatica*

Un'entità clinica separata?

Rubaiyat A. Haque, MBBS; Omar S. Usmani, MBBS; Peter J. Barnes, DM, DSc

Oggetto dello studio: **Nonostante il successo degli ambulatori specialistici sulla tosse, c'è una crescente attenzione verso un sottogruppo di soggetti affetti da tosse cronica nei quali non è possibile una diagnosi anche dopo un'indagine accurata e sistematica. Chiamiamo questa condizione *tosse cronica idiopatica* (CIC). Scopo di questo studio è confrontare le caratteristiche cliniche di pazienti con CIC con quelle di pazienti affetti da tosse nei quali è stata posta una diagnosi non-CIC per vedere se esiste un modello clinico riconoscibile che distingue i pazienti con CIC da quelli non-CIC.**

Disegno: **Analisi retrospettiva dei registri medici di pazienti affetti da tosse cronica.**

Sede: **Ambulatorio per la tosse cronica del Royal Brompton Hospital, Londra.**

Pazienti: **Cento pazienti con tosse cronica che si sono rivolti all'ambulatorio per la tosse cronica del Royal Brompton Hospital tra ottobre 2000 e febbraio 2004.**

Risultati: **Il settantuno per cento di tutti i pazienti erano donne. L'età media era di 57 anni (intervallo da 19 a 81 anni), con una durata media dei sintomi di 48 mesi (intervallo da 2 a 384 mesi). Le diagnosi principali erano CIC (42%), sindrome rino-bronchiale (22%), malattia da reflusso gastroesofageo (16%), asma (7%) e altre (13%). Nei pazienti con CIC, l'età media al momento dell'accesso all'ambulatorio, l'età alla comparsa della tosse e la percentuale di femmine non erano significativamente differenti dai pazienti non-CIC. I pazienti con CIC avevano una durata media della tosse superiore (72 mesi vs 24 mesi, p = 0,002), riportavano con maggiore frequenza un'infezione delle vie aeree superiori (URTI) come fattore scatenante iniziale della tosse (48% vs 24%, p = 0,0014) e avevano una soglia per la tosse significativamente inferiore in risposta alla capsaicina (log della concentrazione di capsaicina richiesta per indurre cinque o più colpi di tosse, – 0,009 vs 0,592, p = 0,032) rispetto ai pazienti non-CIC.**

Conclusioni: **I pazienti con CIC riferiscono con frequenza una URTI come fattore scatenante la loro tosse che poi dura per anni e mostrano un riflesso della tosse straordinariamente sensibile. Riteniamo che la CIC possa essere un'entità clinica distinta con una patologia sottostante non ancora identificata.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:58-61)

Parole chiave: tosse cronica; eziologia; tosse idiopatica

Abbreviazioni: C5 = concentrazione di capsaicina richiesta per indurre cinque colpi di tosse; CIC = tosse cronica idiopatica; GERD = malattia da reflusso gastroesofageo; URTI = infezione del tratto respiratorio superiore

*Dalla Airway Disease Section, National Heart & Lung Institute, Imperial College, Londra, UK.
Manoscritto ricevuto il 24 settembre 2004; revisione accettata il 26 ottobre 2004.

Corrispondenza: Rubaiyat A.Haque, MBBS, Airway Disease Section, National Heart & Lung Institute, Imperial College, Dovehouse St, Londra, SW3 6LY, UK: e-mail: r.haque@imperial.ac.uk

(CHEST 2005; 127:1710-1713)

La tosse cronica è un problema comune ancora altamente fastidioso, che frequentemente viene indirizzato agli specialisti. Una tosse è arbitrariamente definita cronica quando persiste per più di 8 settimane, mentre la tosse acuta tende a durare meno di 3 settimane. La tosse che dura tra le 3 e le 8 settimane è talvolta definita *subacuta*.[1] La tosse cronica è stata tradizionalmente considerata come un sintomo, la cui causa è spesso difficile da diagnosticare e trattare. Comunque, con l'introduzione di centri

specializzati per la tosse, che utilizzano protocolli sistematici per la diagnosi e il trattamento, le diagnosi sottostanti sono state identificate ovunque dall'80 al 100% dei casi con risultati terapeutici ugualmente considerevoli.[2-8] In tutti questi centri, le tre cause più frequenti della tosse sono state l'asma, la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e la sindrome rino-bronchiale.[9] La nostra esperienza presso l'ambulatorio della tosse al Royal Brompton Hospital a Londra è stata piuttosto differente. La maggior parte dei pazienti (73%) inviati all'ambulatorio della tosse del Royal Brompton sono già stati visti e valutati da uno specialista pneumologo. Pertanto ci troviamo di fronte ad una popolazione altamente selezionata di pazienti affetti da tosse cronica, la cui diagnosi ha già eluso lo specialista. Trovandoci di fronte ad una così ampia popolazione di pazienti con tosse "idiopatica", siamo nella posizione unica di poter caratterizzare la sindrome da tosse cronica idiopatica (CIC).

Materiali e Metodi

I registri medici di tutti i pazienti inviati all'ambulatorio per la tosse del Royal Brompton tra ottobre 2000 e febbraio 2004 sono stati raccolti e rivalutati. Tutti i pazienti avevano una tosse della durata di almeno 8 settimane. I pazienti erano inviati da medici di medicina generale, specialisti pneumologi e altri specialisti ospedalieri. Dai registri sono state raccolte le seguenti informazioni: nome; data di nascita; sesso; provenienza; precedenti esami da parte di specialisti pneumologi; età al momento della comparsa della tosse; durata dei sintomi; precedenti infezioni delle vie aeree superiori (URTI); abitudine tabagica; risultati del test di provocazione con capsaicina (concentrazione di capsaicina richiesta per indurre cinque colpi di tosse [C5]), test di provocazione con istamina e monitoraggio del pH esofageo nelle 24 ore; diagnosi primarie, secondarie e terziarie; risposta alla terapia.

L'iter diagnostico e il trattamento di questi pazienti erano basati sui protocolli precedentemente descritti da Irwin e coll.[10] Ai pazienti, per i quali l'indagine sistematica non aveva portato ad una diagnosi specifica e nei quali specifici percorsi terapeutici non avevano migliorato i sintomi, è stata data la diagnosi di CIC. I trattamenti specifici somministrati e la durata minima della terapia prima di porre diagnosi di CIC sono stati i seguenti: i casi di sospetta sindrome rino-bronchiale sono stati trattati con una combinazione di antistaminici sedativi (clorfeniramina o bromfeniramina) e un decongestionante (pseudoefedrina) seguiti da uno steroide nasale. La durata della terapia è stata di almeno 2 mesi. La sospetta GERD è stata trattata con alte dosi di inibitori di pompa protonica seguiti da un alginato e infine da un procinetico (metoclopramide). La durata minima del trattamento è stata di 6 mesi. I casi di sospetta asma sono stati trattati dapprima con uno steroide inalatorio unitamente a un β_2-agonista a breve durata d'azione quando richiesto. Se questa terapia risultava inadeguata, il trattamento era aumentato secondo le linee guida della British Thoracic Society sulla terapia dell'asma.[11]

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con CIC sono state confrontate con quelle dei pazienti con altre cause identificabili della tosse per valutare se esisteva qualche caratteristica dei pazienti con CIC che potesse distinguerli dagli altri pazienti affetti da tosse. L'analisi statistica dei dati quantitativi (età al momento della prima visita, età al momento della comparsa della tosse, durata della tosse, log C5) è stata eseguita usando il Test *U* di Mann-Whitney. I dati dicotomici (sesso, precedenti URTI) sono stati analizzati con il test χ^2. Tutta l'analisi è stata eseguita utilizzando un software di statistica (Graphpad Prism; Graphpad Software; San Diego, CA).

Risultati

Le informazioni sono state raccolte da un totale di 100 nuovi pazienti consecutivi tra ottobre 2000 e febbraio 2004. Settantatre di questi pazienti erano stati precedentemente visti e valutati per la loro tosse da uno specialista pneumologo. Settantuno erano femmine. L'età media dei pazienti al momento della prima visita era di 57 anni (intervallo da 19 a 81 anni). L'età media al momento della comparsa della tosse era di 48,5 anni (intervallo da 19 a 76 anni). La durata media dei sintomi era di 48 mesi (intervallo da 2 a 384 mesi). Solamente 3 pazienti erano fumatori e 45 erano ex-fumatori, con un numero medio di pacchetti-anno di 19,3.

La causa della tosse è stata identificata in 58 pazienti, cinquanta dei quali hanno risposto con successo alla terapia. Gli altri 8 pazienti hanno mostrato qualche risposta al trattamento, ma con persistenza della tosse. In 42 pazienti non è stata identificata una causa. Pertanto in questi pazienti è stata posta diagnosi di CIC. Questo gruppo consisteva in 25 pazienti nei quali tutti i risultati delle indagini erano negativi e 17 pazienti nei quali le indagini suggerivano una possibile causa ma la terapia specifica non ha portato ad un beneficio sostanziale. La frequenza di tutte le cause primarie è riassunta nelle Tabelle 1 e 2.

Le caratteristiche dei 42 pazienti con CIC sono state confrontate con quelle dei 58 pazienti nei quali era stata fatta un'altra diagnosi. Per gli scopi di questa analisi quest'ultimo gruppo è stato descritto come *non-CIC*. Questi risultati sono sintetizzati nella Tabella 3 e nelle Figure 1-3. I pazienti con CIC avevano un'età media di 57 anni (intervallo da 32 a 81 anni). L'età media di inizio della tosse in questo gruppo era di 46,5 anni (intervallo da 27 a 71 anni) e il 76% erano femmine. I rispettivi valori per i pa-

Tabella 1—*Diagnosi primitiva dei pazienti con tosse cronica*

Diagnosi primitiva	Pazienti, N.
CIC	42
Sindrome rino-bronchiale	22
GERD	16
Altre (vedi Tabella 2)	13
Asma	7 (3 variante con tosse, 4 classica)
Totale	100

Tabella 2—*Altre cause di tosse*

Diagnosi	Pazienti, N.
Tosse post-virale	6
Tosse indotta da ACE-inibitori	2
BPCO	2
Bronchiectasie	1
Infezione da Bordetella pertussis	1
Sindrome dell'unghia gialla	1
Totale	13

zienti non-CIC erano di 58 anni (intervallo da 19 a 78 anni), 49,5 anni (intervallo da 19 a 76 anni) e 69%. Nessuna di queste caratteristiche era significativamente diversa tra i due gruppi. La durata media della tosse nel gruppo CIC era di 72 mesi (intervallo da 8 a 324 mesi), rispetto ai 24 mesi (intervallo da 2 a 384 mesi) nel gruppo non-CIC (p = 0,002). Venti pazienti del gruppo CIC (48%) hanno descritto l'inizio della loro tosse come scatenato da una URTI, rispetto a 14 pazienti del gruppo non-CIC (24%) e questa differenza era statisticamente significativa (p = 0,014). I dati del test di provocazione con capsaicina erano disponibili in 25 pazienti con CIC e 20 pazienti non-CIC. Il gruppo CIC ha mostrato un'aumentata sensibilità alla tosse con un log C5 medio di –0,009, rispetto a 0,592 del gruppo non-CIC (p = 0,032).

Discussione

All'interno di un'ampia popolazione di pazienti con tosse cronica esiste un piccolo sottogruppo nel quale una indagine approfondita non porta alla diagnosi. Considerato che la maggior parte dei pazienti che si sono rivolti all'ambulatorio della tosse del Royal Bromptom sono stati studiati senza successo da uno specialista pneumologo, questo sottogruppo costituisce un'ampia percentuale dei pazienti che vediamo. Abbiamo descritto questo gruppo come affetto da CIC. Il 42% dei nostri pazienti con tosse hanno CIC, e questa è la diagnosi più comune nel nostro ambulatorio specialistico. Questo contrasta completamente con i risultati di altri studi sulla tosse.[2-8] Il nostro gruppo CIC probabilmente consiste in una varietà di malattie non ancora identificate; tuttavia, nelle caratteristiche di questi pazienti è emerso un pattern identificabile. L'andamento classico è di una URTI che inizialmente scatena la tosse. L'infezione si placa, ma la tosse persiste. In alcuni di questi pazienti la tosse si calma entro pochi mesi; in questo caso si parla di tosse post-virale. In altri la tosse persiste per anni. Questi pazienti si rivolgono più volte a medici di base, specialisti pneumologi o otorinolaringoiatri e hanno, solitamente, sperimentato molti cicli di terapia empirica, tutti inefficaci. Descrivono una sintomatologia di riflesso della tosse intensamente sensibile. I cibi friabili, come pane e biscotti, insieme a odori forti di profumi o di cibi scatenano la loro tosse. Talvolta il ridere o l'aumento della frequenza respiratoria è sufficiente a provocare la tosse. Questa aumentata sensibilità della tosse è oggettivamente dimostrata dall'aumentata

FIGURA 1. Confronto dell'età al momento della comparsa della tosse in pazienti CIC e non-CIC.

Tabella 3—*Confronto delle caratteristiche di pazienti CIC e non-CIC**

Variabili	CIC	non-CIC	Valore di p
Età media, anni	57	58	NS
Età media all'esordio, anni	46,5	50	NS
Sesso femminile, %	76	66	NS
Durata media della tosse, mesi	72	24	0,002
Storia di URTI, %	48	24	0,014
Log C5 medio	– 0,009	0,592	0,032

*NS = non significativo.

FIGURA 2. Confronto della durata della tosse in pazienti CIC e non-CIC.
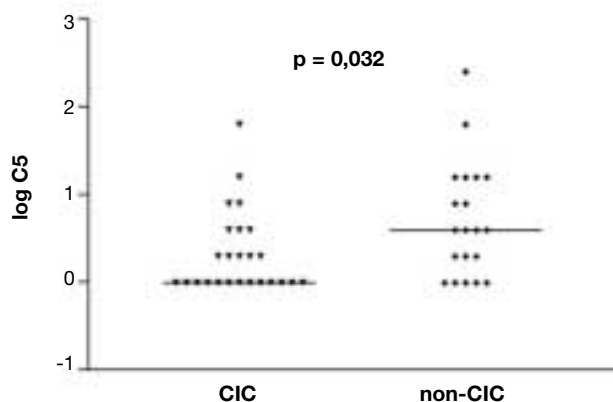
FIGURA 3. Confronto della sensibilità alla capsaicina in pazienti CIC e non-CIC.

sensibilità alla capsaicina quando la si confronta con altri tipi di tosse diagnosticata.

I meccanismi della CIC sono, attualmente, sconosciuti, anche se l'aumentata sensibilità al test di provocazione con capsaicina indica che il riflesso della tosse è notevolmente aumentato. Questo fenomeno potrebbe essere simile ad altre iperalgesie sensitive dove esiste un'abbassamento cronico della soglia sensitiva allo stimolo.[12,13] Questo potrebbe essere dovuto ad una lesione del nervo sensitivo ed è probabile che il nervo sensitivo si danneggi durante alcune URTI. Per concludere, crediamo che nella maggior parte di soggetti non selezionati con tosse cronica uno studio sistematico possa portare ad una diagnosi specifica e la tosse possa essere trattata con successo. Tuttavia, in molti pazienti senza diagnosi esiste un pattern caratterizzato da URTI, lunga storia di tosse e aumentata sensibilità della tosse. L'associazione di CIC con una URTI che scatena la tosse potrebbe essere un indizio dell'etiologia di questa condizione. La CIC potrebbe essere una variante della "tosse post-virale", ma con un andamento clinico estremamente prolungato. Un'infezione respiratoria virale minore potrebbe portare ad una risposta infiammatoria persistente nelle alte vie aeree nei soggetti suscettibili, che porterebbe ad aumentata sensibilità della tosse e a tosse persistente per lungo tempo dopo il superamento dell'infezione iniziale. Data la natura debilitante della CIC dal punto di vista sociale ed il pesante impatto sulla qualità della vita, tali pazienti hanno diritto ad una maggiore ricerca allo scopo di individuare la vera natura della patologia sottostante ed instauare un trattamento antitussigeno veramente efficace.

BIBLIOGRAFIA

1 Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 2000; 343:1715–1721
2 Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. Chest 1989; 95:723–728
3 Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1990; 141:640–647
4 O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, et al. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:374–380
5 McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. Thorax 1998; 53:738–743
6 Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest 1999; 116:279–284
7 Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:406–410
8 Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1981; 123:413–417
9 Morice AH. Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther 2002; 15:253–259
10 Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 1998; 114(Suppl):133S–181S
11 British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58(suppl 1):i1–i94
12 Carr MJ, Undem BJ. Pharmacology of vagal afferent nerve activity in guinea pig airways. Pulm Pharmacol Ther 2003; 16:45–52
13 Morice AH, Geppetti P. Cough 5: the type 1 vanilloid receptor; a sensory receptor for cough. Thorax 2004; 59:257–258

Mesotelioma pleurico maligno con lesione cavitaria in un ragazzo di 16 anni*

Shigenori Nagata, MD; Ryoichi Nakanishi, MD, PhD

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:62-64)

Un ragazzo giapponese di 16 anni viene ricoverato nel reparto di Medicina Interna del nostro ospedale poiché lamenta tosse, febbre e dolore pleuritico sinistro da circa un mese. È forte fumatore (20 sigarette/die) ed è stato esposto a inalazione di vernici per circa un anno. Non presenta storia di esposizione all'amianto, ne familiarità per neoplasie. Gli esami praticati sono tutti nella norma, eccezion fatta per il test alla tubercolina che risulta positivo.

*Dal Department of Thoracic Surgery, Shin-Kokura Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Kitakyushu, Giappone.
Manoscritto ricevuto il 18 marzo 2004; revisione accettata il 6 luglio 2004.

Corrispondenza: Ryoichi Nakanishi, MD, PhD, Head, Department of Thoracic Surgery, Shin-Kokura Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, 1–3-1 Kanada, Kokurakita-ku, Kitakyushu 803-8505, Japan; e-mail: ryoichi@med.uoeh-u.ac.jp
(CHEST 2005; 127:655-657)

La radiografia del torace mostra una consolidazione polmonare alla base del polmone sinistro con scomparsa della silhouette del profilo diaframmatico omolaterale (Figura 1). La TC del torace mette in evidenza la presenza di una opacità nodulare con aspetto cavitario, associata a modesto versamento pleurico, in emitorace sinistro (Figura 2). Viene praticata una toracentesi diagnostica, con estrazione di essudato ematico, un livello di LDH pari a 1043 U/L (LDH sierico pari a 214 U/L), una conta leucocitaria di 51200 cellule/µL ed una conta differenziale linfocitaria > 90%. Ripetuti esami citologici sul liquido pleurico non dimostrano presenza di cellule neoplastiche. Sebbene tutti gli esami colturali (inclusa la reazione alla PCR) risultassero negativi per tubercolosi, viene iniziata una terapia antitubercolare empirica, principalmente a causa della presenza della lesione cavitaria mostrata dalla TC (Figura 2), della positività del test alla tubercolina e della giovane età del paziente. Ciò nonostante, i sintomi del paziente non migliorano, ed egli viene inviato presso il reparto di Chirurgia per la comparsa di pneumotorace sinistro a circa due mesi dall'inizio della terapia.

Qual è la diagnosi?
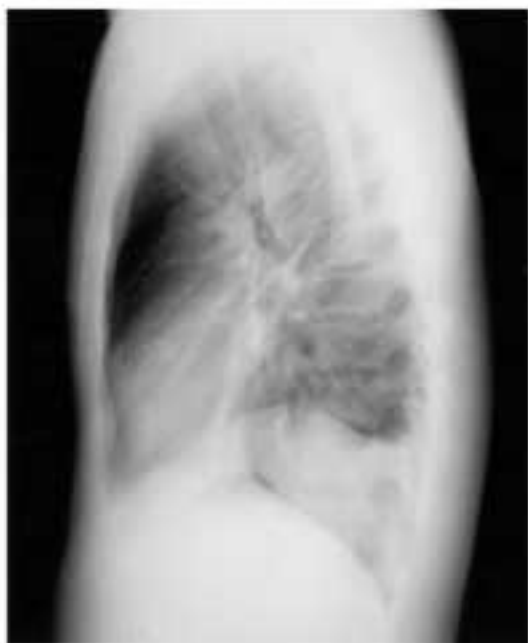
FIGURA 1. Radiografia del torace che evidenzia versamento pleurico basale sinistro ed un'opacità di tenue densità alla base del polmone omolaterale. *In alto:* proiezione postero-anteriore. *In basso:* proiezione laterale.
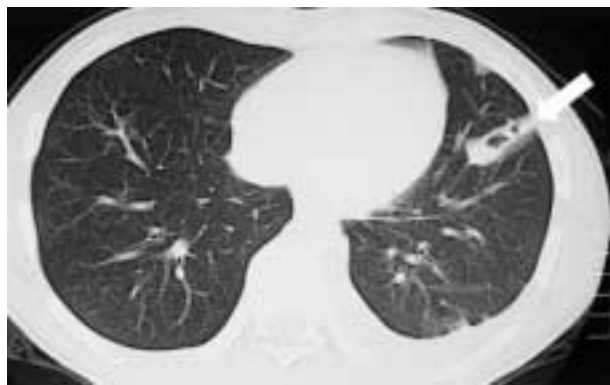
FIGURA 2. Visione assiale della TC del torace in cui è visibile un'opacità nodulare con aspetto cavitario (freccia) ed un versamento pleurico di modesta entità.

Diagnosi: Mesotelioma pleurico maligno con pneumotorace sinistro parziale

La videotoracoscopia praticata per il trattamento del pneumotorace mise in evidenza lesioni neoplastiche sul lato mediastinico e viscerale della pleura sinistra, laddove non mise in evidenza alcuna perdita aerea. La biopsia rivelò la diagnosi di mesotelioma maligno ed il paziente, circa tre mesi dopo il suo primo ricovero, fu sottoposto ad una pneumonectonia extrapleurica con linfadenectomia sistematica, con asportazione della porzione sinistra del pericardio, dell'emidiaframma sinistro e della porzione di parete toracica adiacenti il drenaggio toracico. Tuttavia, l'intervento chirurgico, sebbene molto aggressivo, non consentì una resezione completa del tumore, con recidiva all'interno dello spazio pericardico.

Nel pezzo operatorio fu rinvenuta una lesione nodulare caratterizzata da un piccolo spazio aereo (Figura 3), corrispondente alla lesione cavitaria mostrata dalla TC. Studi istologici successivi mostrarono un mesotelioma pleurico maligno con pattern bifasico. Il paziente fu dimesso dall'ospedale, ma morì per recidiva intrapericardica del tumore 54 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Discussione

Il mesotelioma pleurico maligno è una neoplasia rara in tutte le fasce di età, ed ancor più infrequente sia nei bambini che negli adolescenti. Solo il 2-5% di tutti i casi si verificano nelle prime due decadi di vita.[1] A differenza della popolazione adulta, dove è documentato un nesso di causalità con l'esposizione all'asbesto, nella popolazione pediatrica non è dimostrato alcun fattore di rischio.[2] Ci si chiede se l'esposizione a vernici sia stata una delle cause eziologiche nel nostro paziente, dato che il fumo non è documentato come fattore di rischio per mesotelioma pleurico.[3] Nei pazienti così giovani resta comunque molto difficile dimostrare tale diagnosi.

In circa il 20% dei casi di versamento pleurico essudativo non è possibile dimostrare alcuna definita eziologia. Buona capacità diagnostica è stata dimostrata dalla toracoscopia, sia essa effettuata in modalità tradizionale che video-assistita, sia nei casi di patologia pleurica benigna che maligna, in particolar modo nei casi di versamento pleurico a causa sconosciuta.[4] La sensibilità diagnostica e la specificità della toracoscopia nei casi di neoplasie pleuriche variano, rispettivamente, dall'82 all'89% e dal 96 al 100%,[4] e per i casi di tubercolosi pleurica sono entrambe pari al 100%.[4] Il livello di LDH nel liquido pleurico, quando più elevato del suo corrispondente livello sierico, è indicativo di flogosi severa, e può indurre all'indicazione di effettuare una toracoscopia.[5]

Segni radiologici precoci di mesotelioma pleurico maligno possono essere rappresentati da ispessimento nodulare delle scissure interlobulari, visibili alla TC ad alta risoluzione.[6] Nel nostro paziente, lo sviluppo interlobulare della neoplasia verosimilmente può aver causato la lieve falda di pneumotorace e, conseguentemente, la formazione della lesione cavitaria. Ciò potrebbe spiegare la presenza di pneumotorace nonostante la mancata dimostrazione alla toracoscopia di una chiara perdita aerea.

In questo report, abbiamo discusso circa un caso molto raro di mesotelioma pleurico maligno in un ragazzo di soli 16 anni, che presentava alla TC una lesione cavitaria. La toracoscopia diagnostica andrebbe sempre effettuata nei casi di diagnosi non confermata, finanche qualora la diagnosi di tubercolosi sia fortemente sospetta.

FIGURA 3. Aspetto macroscopico del campione operatorio, con la presenza di una lesione solida del diametro di circa 2 cm ed un piccolo spazio aereo (freccia) a livello della scissura interlobare, laddove la TC metteva in evidenza la lesione cavitaria.

Bibliografia

1 Kelsey A. Mesothelioma in childhood. Pediatr Hematol Oncol 1994; 41:461–462
2 Varan A, Kara A, Haliloglu M, et al. Malignant mesothelioma in an adolescent boy. Pediatr Int 1999; 41:693–695
3 Rusch VW. Diffuse malignant mesothelioma. In: Shields TW, ed. General thoracic surgery. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 767–782
4 Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. Respir Med 1998; 92:228–232
5 Light RW. Physiology of pleural fluid production and benign pleural effusion. In: Shields TW, ed. General thoracic surgery. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 687–698
6 Bandoh S, Fujita J, Fukunaga Y, et al. Nodular thickening of interlobular fissures: an early manifestation of malignant mesothelioma. Jpn J Clin Oncol 2001; 31:82–85

OCTEGRA® 400 mg
J01MA14 moxifloxacina cloridrato

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione della specialità medicinale. Octegra® 400 mg compresse. **2. Composizione qualitativa e quantitativa.** Una compressa film-rivestita contiene: moxifloxacina cloridrato 436,8 mg, equivalenti a moxifloxacina 400 mg. **3. Forma farmaceutica.** Compresse film-rivestite. **4. Informazioni cliniche. 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Octegra® 400 mg compresse film-rivestite è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche: riacutizzazione di bronchite cronica. Polmonite acquisita in comunità, con l'esclusione delle forme gravi. Sinusite acuta batterica (adeguatamente diagnosticata). Octegra® 400 mg compresse film-rivestite è indicato per il trattamento delle infezioni di cui sopra, qualora siano sostenute da batteri sensibili alla moxifloxacina. Nel prescrivere una terapia antibiotica si dovrebbe fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. **4.2. Posologia e modo di somministrazione. Posologia (adulti).** Una compressa film-rivestita da 400 mg una volta al giorno. Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio negli anziani, nei pazienti con basso peso corporeo o nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min/1,73 m²) (cfr. paragrafo 5.2 per maggiori dettagli). Non vi sono dati per supportare l'uso della moxifloxacina nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m² oppure in dialisi renale e i dati nei pazienti con ridotta funzionalità epatica sono insufficienti (cfr. paragrafo 4.3). **Modo di somministrazione.** La compressa film-rivestita deve essere deglutita intera con una sufficiente quantità di liquido e può essere assunta indipendentemente dai pasti. **Durata della somministrazione.** Octegra® 400 mg compresse deve essere assunto per i seguenti periodi di trattamento: riacutizzazione di bronchite cronica 5-10 giorni. Polmonite acquisita in comunità 10 giorni. Sinusite acuta 7 giorni. Octegra® 400 mg compresse film-rivestite è stato studiato, in fase di sperimentazione clinica, per periodi di trattamento della durata massima di 14 giorni. Si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato (400 mg una volta al giorno), né la durata della terapia per la specifica indicazione. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità alla moxifloxacina, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento (cfr. paragrafo 4.6). Bambini e adolescenti in fase di crescita. Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni. Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, in seguito ad esposizione alla moxifloxacina sono state osservate modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, Octegra è pertanto controindicato nei pazienti con:

- documentato prolungamento del QT congenito o acquisito.
- Alterazioni elettrolitiche, in particolare ipokaliemia non corretta.
- Bradicardia clinicamente rilevante.
- nsufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante.
- Anamnesi di aritmie sintomatiche.

Octegra non deve essere impiegato contemporaneamente ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (cfr. anche paragrafo 4.5). Per insufficienza di dati Octegra è controindicato anche nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 x il limite superiore di normalità, come pure nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m² (creatinina sierica > 265 µmol/l) o sottoposti a dialisi renale. **4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** • È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni. Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. • Se si constata un indebolimento della vista o qualsiasi altro effetto a carico degli occhi, consultare immediatamente un oculista. • In corso di terapia con chinoloni, compresa la moxifloxacina, possono verificarsi infiammazione e rottura dei tendini, in particolare nei pazienti anziani e in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione i pazienti devono interrompere il trattamento con Octegra e mettere a riposo l'arto o gli arti interessati. • In alcuni pazienti la moxifloxacina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. Nell'analisi degli ECG ottenuti nel programma di sperimentazione clinica, il prolungamento del QTc con moxifloxacina è stato pari a 6 msec, ± 26 msec, 1,4% rispetto al valore basale. Nei pazienti che ricevono moxifloxacina, i farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela. A causa della limitata esperienza clinica, la moxifloxacina dovrebbe essere usata con cautela nei pazienti con condizioni in atto che possono favorire lo sviluppo di aritmie, quali l'ischemia acuta del miocardio. Il prolungamento del QT può aumentare il rischio di aritmie ventricolari, compresa la torsione di punta. L'entità del prolungamento del QT può aumentare con l'aumento delle concentrazioni del farmaco. Pertanto, si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato. Il beneficio di un trattamento con moxifloxacina, specialmente nel caso di infezioni non particolarmente gravi, dovrebbe essere valutato in rapporto alle informazioni contenute nel paragrafo "Avvertenze e precauzioni". Qualora si manifestino segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con Octegra, interrompere il trattamento ed eseguire un ECG. • Qualora vi siano indicazioni di disfunzione epatica, si dovranno eseguire prove/indagini di funzionalità epatica. • Sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa associati all'impiego di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacina; pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppino grave diarrea durante o dopo l'uso di Octegra. In tale situazione devono essere instaurate immediatamente adeguate misure terapeutiche. Sono controindicati i farmaci che inibiscono la peristalsi. • I pazienti con anamnesi familiare di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, o che presentino essi stessi tale difetto, possono andare incontro a reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, Octegra dovrebbe essere usato con cautela in questi pazienti. • I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacina, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare. • Molto raramente sono state segnalate reazioni allergiche e di ipersensibilità, anche dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche, in casi molto rari, talvolta in seguito alla prima somministrazione, possono progredire fino allo shock, che può mettere il paziente in pericolo di vita. In questi casi è necessario interrompere la terapia con moxifloxacina ed istituire un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock). **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Interazioni con specialità medicinali.** Per i seguenti farmaci, non è possibile escludere un effetto additivo con la moxifloxacina sul prolungamento dell'intervallo QT: antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide), antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), neurolettici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride), antidepressivi triciclici, alcuni antimicrobici (sparfloxacina, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina) alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina), altri (cisapride, vincamina e.v., bepridile, difemanile). Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, in particolare torsioni di punta. La moxifloxacina è pertanto controindicata nei pazienti trattati con questi farmaci (cfr. anche paragrafo 4.3). Dovrebbe trascorrere un intervallo di circa 6 ore fra la somministrazione di preparati contenenti cationi bivalenti o trivalenti (ad es. antiacidi contenenti magnesio o alluminio, didanosina compresse, sucralfato e preparati contenenti ferro o zinco) e la somministrazione di Octegra. La somministrazione concomitante di carbone vegetale con una dose orale di 400 mg di moxifloxacina ostacola sensibilmente l'assorbimento del farmaco e ne riduce la disponibilità sistemica di oltre l'80%. L'uso concomitante di questi due farmaci è pertanto sconsigliato (salvo in caso di sovradosaggio, cfr. anche paragrafo 4.9). Dopo somministrazione ripetuta in volontari sani, la moxifloxacina ha provocato un incremento della C_{max} della digossina pari a circa il 30%, senza influenzarne l'AUC o le concentrazioni di valle. Non è necessaria alcuna precauzione per l'impiego con digossina. Negli studi condotti in volontari diabetici, la somministrazione concomitante di Octegra e glibenclamide ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di picco di glibenclamide del 21% circa. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacina potrebbe teoricamente dare luogo a lieve e transitoria iperglicemia. Tuttavia, le modificazioni osservate nella farmacocinetica della glibenclamide non hanno determinato modificazioni dei parametri farmacodinamici (glicemia, insulinemia). Pertanto non si è osservata un'interazione clinicamente rilevante tra moxifloxacina e glibenclamide. **Alterazioni dell'INR.** Sono stati segnalati numerosi casi d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibiotici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine. Lo stato infettivo ed infiammatorio, nonché l'età e le condizioni generali del paziente, sembrano costituire dei fattori di rischio. In tali circostanze risulta difficile valutare se il disordine dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) sia provocato dall'infezione o dalla terapia antibiotica. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se

necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale dovrebbe essere opportunamente adattato. Sebbene uno studio d'interazione tra moxifloxacina e warfarin in volontari sani abbia dato risultati negativi, le misure precauzionali sopra citate valgono per warfarin, come per gli altri anticoagulanti. Non si sono verificate interazioni in seguito a somministrazione concomitante di moxifloxacina e: ranitidina, probenecid, contraccettivi orali, supplementi di calcio, morfina somministrata per via parenterale, teofillina o itraconazolo. Gli studi *in vitro* con enzimi del citocromo P-450 umani supportano questi dati. Alla luce di questi risultati, un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450 è improbabile. Nota: Lo studio di interazione con teofillina è stato eseguito con un dosaggio di moxifloxacina di 2 x 200 mg. **Interazione con il cibo.** La moxifloxacina non dà luogo a interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi latte e derivati. **4.6. Gravidanza e allattamento.** La sicurezza d'impiego della moxifloxacina in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Gli studi sulla riproduzione condotti nei ratti e nelle scimmie non hanno fornito alcuna evidenza di teratogenicità o di compromissione della fertilità. Tuttavia, come per altri chinoloni, è stato dimostrato che la moxifloxacina provoca lesioni nella cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati preclinici indicano che la moxifloxacina passa nel latte. L'uso della moxifloxacina in gravidanza e durante l'allattamento è controindicato. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** I fluorochinoloni possono provocare una compromissione della capacità del paziente di guidare o azionare macchinari, a causa delle reazioni a carico del SNC (ad es. stordimento). Dovrebbe essere consigliato ai pazienti di osservare le loro reazioni alla moxifloxacina prima di guidare o azionare macchinari. **4.8. Effetti indesiderati.** In seguito al trattamento con Octegra sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Le frequenze sono riportate sotto:

Comune:	da	≥ 1	a	<10%
Non comune:	da	≥ 0,1	a	<1%
Raro:	da	≥ 0,01	a	<0,1%
Molto raro:				<0,01%

Con l'eccezione della nausea e della diarrea, tutte le reazioni avverse da farmaco sono state osservate con frequenze inferiori al 3%. **Generali:** *comune:* dolore addominale, cefalea. *Non comune:* astenia, dolore, mal di schiena, malessere, dolore toracico, reazione allergica, dolore alle gambe. *Molto raro:* ipersensibilità: reazione anafilattica, shock anafilattico (eventualmente pericoloso per la vita). **Sistema nervoso:** *comune:* stordimento. *Non comune:* insonnia, vertigine, nervosismo, sonnolenza, ansia, tremore, parestesia, confusione, depressione. *Raro:* allucinazione, depersonalizzazione, incoordinazione, agitazione, disturbi del sonno, alterazione dell'attività onirica, convulsione. *Molto raro:* reazione psicotica. **Apparato digerente:** *comune:* nausea, diarrea, vomito, dispepsia. *Non comune:* secchezza delle fauci, nausea e vomito, flatulenza, costipazione, moniliasi orale, anoressia, stomatite, glossite. *Molto raro:* colite pseudomembranosa, epatite (prevalentemente colestatica). **Apparato cardiovascolare:** *comune:* in pazienti con concomitante ipokaliemia: prolungamento dell'intervallo QT. *Non comune*: tachicardia, edema periferico, ipertensione, palpitazione, fibrillazione atriale, angina pectoris; in pazienti normokaliemici: prolungamento dell'intervallo QT. *Raro:* vasodilatazione, ipotensione, sincope. *Molto raro:* aritmia ventricolare, torsione di punta (cfr. paragrafo 4.4). **Apparato respiratorio:** *Non comune:* dispnea. **Apparato muscolo-scheletrico:** *non comune:* artralgia, mialgia. *Raro:* tendinite. *Molto raro:* rottura di tendine. **Cute:** *non comune:* eruzione cutanea, prurito, sudorazione, orticaria. *Raro:* secchezza della cute. *Molto raro:* sindrome di Stevens-Johnson. **Organi di senso:** *comune:* disgeusia. *Non comune:* ambliopia. *Raro:* tinnito, alterazione della visione in corso di reazioni a carico del SNC (ad es. vertigini o confusione), parosmia (che comprende la perversione dell'olfatto, la riduzione dell'olfatto e, in rari casi, la perdita dell'olfatto e/o del gusto). **Apparato uro-genitale:** non comune: moniliasi vaginale, vaginite. **Parametri di laboratorio:** *comune:* anomalia dei test di funzionalità epatica (generalmente incremento moderato di AST / ALT e/o bilirubina). *Non comune:* incremento delle gamma-GT, incremento dell'amilasi, leucopenia, diminuzione della protrombina, eosinofilia, trombocitemia, trombocitopenia, anemia. *Raro:* Iperglicemia, iperlipidemia, incremento della protrombina, ittero (prevalentemente colestatico), incremento dell'LDH (in relazione ad alterazione della funzionalità epatica), incremento della creatinina o dell'urea. L'attuale esperienza clinica con Octegra non ne consente una valutazione definitiva del profilo delle reazioni avverse da farmaco. Casi isolati dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con Octegra, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: calo transitorio della vista, disturbi dell'equilibrio compresa l'atassia, ipernatremia, ipercalcemia, neutropenia, emolisi. **4.9. Sovradosaggio.** Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. Si deve istituire una terapia generale sintomatica. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacina orale riduce la biodisponibilità sistemica del farmaco di oltre l'80%. L'impiego di carbone in fase precoce di assorbimento può essere utile per impedire un eccessivo incremento nell'esposizione sistemica alla moxifloxacina nei casi di sovradosaggio orale. **5. Proprietà farmacologiche. 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** La moxifloxacina è un antibatterico fluorochinolonico (codice ATC J01MA 14). **Meccanismo d'azione.** *In vitro*, la moxifloxacina si è dimostrata attiva nei confronti di un'ampia gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi. L'azione battericida è il risultato dell'interferenza con le topoisomerasi II (DNA girasi) e IV. Le topoisomerasi sono enzimi essenziali, che hanno un ruolo chiave nella replicazione, trascrizione e riparazione del DNA batterico. La topoisomerasi IV influenza anche la divisione cromosomiale nei batteri. Studi di cinetica hanno dimostrato che la moxifloxacina presenta un tasso di batteriocidia dipendente dalla concentrazione. Le concentrazioni minime battericide (MBC) rientrano nell'intervallo delle concentrazioni minime inibenti (MIC). **Interferenza con gli esami colturali:** la terapia con moxifloxacina può dare risultati falsamente negativi per *Mycobacterium* spp., per soppressione della crescita dei micobatteri. **Effetto sulla flora intestinale nell'uomo.** Le seguenti modificazioni della flora intestinale sono state osservate in volontari in seguito alla somministrazione di moxifloxacina: *E. coli, Bacillus spp., Enterococci* e *Klebsiella* spp. erano diminuiti, come pure gli anaerobi *Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium, Eubacterium* e *Peptostreptococcus.* Per *B. fragilis* c'era un incremento. Queste modificazioni sono rientrate nella norma entro due settimane. Durante la somministrazione di moxifloxacina non si è verificata selezione del Clostridium difficile (MIC_{90} 2 mg/l) e della sua tossina. La moxifloxacina non è indicata per il trattamento del *Clostridium difficile.* Si suggeriscono i seguenti "breakpoint" per separare, sulla base delle MIC, gli organismi sensibili da quelli resistenti. **Dati di sensibilità *in vitro.*** "Breakpoint" di sensibilità S < 1 mg/l, R > 2 mg/l. La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Queste informazioni forniscono solo una guida approssimativa sulle probabilità che i microrganismi siano sensibili alla moxifloxacina. Nella tabella seguente sono riportati i dati di prevalenza di resistenza acquisita per le specie per le quali è noto che questa varia all'interno dell'Unione Europea.

Microrganismo	**Prevalenza di resistenza acquisita**
Sensibili:	
Batteri Gram-positivi	
Staphylococcus aureus (meticillino-sensibile)*	
Streptococcus agalactiae	
Streptococcus milleri	
Streptococcus mitior	
Streptococcus pneumoniae (compresi ceppi resistenti a penicilline e macrolidi)*	< 1%
Streptococcus pyogenes (gruppo A)*	
Batteri Gram-negativi	
Branhamella (Moraxella) catarrhalis (compresi ceppi β-lattamasi negativi e positivi)*	
Enterobacter cloacae *	0-13%
Escherichia coli *	0-10%
Haemophilus influenzae (compresi ceppi β-lattamasi negativi e positivi)*	
Haemophilus. parainfluenzae *	< 1%
Klebsiella oxytoca	0-10%
Klebsiella pneumoniae *	2-13%
Anaerobi	
Fusobacterium spp.	
Peptostreptococcus spp.	
Prevotella spp.	
Altri	
Chlamydia pneumoniae *	
Coxiella burnetii	
Legionella pneumophila	
Mycoplasma pneumoniae *	
Resistenti:	
Batteri Gram-positivi	
Staphylococcus aureus (meticillino-resistente)	
Batteri Gram-negativi	
Burkholderia cepacia	
Pseudomonas aeruginosa	
Pseudomonas fluorescens	
Stenotrophomonas maltophilia	

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

Resistenza. I meccanismi di resistenza che inattivano penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi e tetracicline non interferiscono con l'attività antibatterica della moxifloxacina. Altri meccanismi di resistenza, quali barriere alla penetrazione (comuni, ad esempio, nello Pseudomonas aeruginosa) e meccanismi di efflusso, possono tuttavia influenzare anche la sensibilità dei corrispondenti batteri alla moxifloxacina. A parte questo, non c'è resistenza crociata tra la moxifloxacina e le classi sopra citate di composti. Non è stata osservata resistenza mediata da plasmidi. Le prove di laboratorio sullo sviluppo di resistenza nei confronti della moxifloxacina nei batteri Gram-positivi hanno rivelato che la resistenza si sviluppa lentamente per stadi successivi (tipo "multi-step") ed è mediata da modificazioni a livello del

sito bersaglio (cioè topoisomerasi II e IV) e da meccanismi di efflusso. La frequenza di sviluppo di resistenza è bassa (tasso 10^{-7} - 10^{-10}). Si osserva resistenza parallela con altri chinoloni. Tuttavia, poiché nei batteri Gram-positivi la moxifloxacina inibisce entrambe le topoisomerasi (II e IV), alcuni Gram-positivi ed anaerobi, che sono resistenti ad altri chinoloni, possono essere sensibili alla moxifloxacina. **5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e biodisponibilità:** dopo somministrazione orale la moxifloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente pari al 91%. La farmacocinetica è lineare nell'intervallo fra 50 e 800 mg in dose singola e fino a 600 mg una volta al giorno per 10 giorni. Dopo una dose orale di 400 mg concentrazioni di picco di 3,1 mg/l vengono raggiunte entro 0,5 - 4 h dalla somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche di picco e di valle allo stato stazionario (400 mg una volta al giorno) sono rispettivamente pari a 3,2 e 0,6 mg/l. Allo stato stazionario, l'esposizione nell'intervallo fra le somministrazioni è approssimativamente del 30% superiore rispetto a quella successiva alla prima dose. **Distribuzione:** la moxifloxacina si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari; dopo una dose di 400 mg si osserva una AUC di 35 mg*h/l. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (Vss) è pari a circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* hanno dimostrato un legame proteico di circa il 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La moxifloxacina si lega soprattutto all'albumina sierica. In seguito a somministrazione orale di una dose singola di 400 mg di moxifloxacina sono state osservate le seguenti concentrazioni di picco (media geometrica):

Tessuto	**Concentrazione**		**Rapporto tessuto/plasma**
Plasma	3,1	mg/L	-
Saliva	3,6	mg/L	0,75 - 1,3
Essudato (fluido di bolla)	1,6[1]	mg/L	1,7[1]
Mucosa bronchiale	5,4	mg/kg	1,7 - 2,1
Macrofagi alveolari	56,7	mg/kg	18,6 - 70,0
Fluido di rivestimento epiteliale	20,7	mg/L	5 - 7
Seno mascellare	7,5	mg/kg	2,0
Seno etmoidale	8,2	mg/kg	2,1
Polipi nasali	9,1	mg/kg	2,6
Liquido interstiziale	1,0[2]	mg/L	0,8-1,4[2,3]

[1] 10 h dopo somministrazione
[2] concentrazione libera
[3] da 3 h a 36 h dopo somministrazione

Metabolismo: La moxifloxacina va incontro a biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale e biliare/fecale sia come farmaco immodificato che in forma di un solfo-composto (M1) e di un glucuronide (M2). M1 ed M2 sono gli unici metaboliti importanti nell'uomo, ed entrambi sono microbiologicamente inattivi. Negli studi clinici di Fase I e negli studi *in vitro* non sono state osservate interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico con farmaci soggetti a biotrasformazione di fase I dipendente dal Citocromo P-450. Non c'è indicazione di un metabolismo ossidativo. **Eliminazione:** La moxifloxacina viene eliminata dal plasma e dalla saliva con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco. Dopo una dose di 400 mg, la quantità ritrovata nelle urine (circa il 19% per il farmaco immodificato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% per il farmaco immodificato, circa il 36% per M1, assente M2) ammonta in totale approssimativamente al 96%. La somministrazione concomitante di moxifloxacina e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del farmaco immodificato. Concentrazioni plasmatiche più elevate si osservano nei volontari sani con peso corporeo basso (come le donne) e nei volontari anziani. Le caratteristiche farmacocinetiche della moxifloxacina non sono significativamente diverse nei pazienti con insufficienza renale (fino ad una clearance della creatinina > 20 ml/min/1,73 m^2). Al decrescere della funzionalità renale, le concentrazioni del metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m^2). Non sono disponibili informazioni sull'uso della moxifloxacina in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m^2 ed in pazienti in dialisi renale. Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al farmaco immodificato era paragonabile a quella osservata nei volontari sani. Non si ha sufficiente esperienza nell'impiego clinico della moxifloxacina in pazienti con ridotta funzionalità epatica. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Sono stati osservati effetti sul sistema emopoietico (lieve diminuzione nel numero di eritrociti e piastrine) nei ratti e nelle scimmie. Come con altri chinoloni, è stata osservata epatotossicità (enzimi epatici elevati e degenerazione vacuolare) nei ratti, nelle scimmie e nei cani. Nelle scimmie si è manifestata tossicità a carico del SNC (convulsioni). Questi effetti sono stati osservati solo dopo trattamento con alte dosi di moxifloxacina o dopo trattamento prolungato. La moxifloxacina, come altri chinoloni, è risultata genotossica nei test *in vitro* che utilizzano batteri o cellule di mammifero. Poiché questi effetti possono essere spiegati da un'interazione con la girasi nei batteri e – a concentrazioni maggiori – con la topoisomerasi II nelle cellule di mammifero, si può postulare una concentrazione soglia per la genotossicità. Nei test in vivo, non si sono avute prove di genotossicità, nonostante il fatto che siano state impiegate dosi di moxifloxacina molto alte. Può così essere garantito un sufficiente margine di sicurezza rispetto alla dose terapeutica nell'uomo. La moxifloxacina non è risultata cancerogena in uno studio di iniziazione-promozione nel ratto. Molti chinoloni sono fotoreattivi e possono indurre fototossicità, effetti fotomutageni e fotocancerogeni. Al contrario la moxifloxacina, sottoposta ad un completo programma di studi *in vitro* ed *in vivo*, si è dimostrata priva di proprietà fototossiche e fotogenotossiche. Nelle stesse condizioni altri chinoloni hanno provocato effetti. Ad alte concentrazioni, la moxifloxacina è un inibitore della componente rapida della corrente rettificatrice ritardata del potassio nel cuore e può quindi provocare prolungamenti dell'intervallo QT. Studi tossicologici eseguiti nel cane con dosi orali $\geq$ 90 mg/kg, che davano luogo a concentrazioni plasmatiche $\geq$ 16 mg/l, hanno causato prolungamenti del QT ma non aritmie. Solo dopo somministrazione endovenosa cumulativa molto alta di oltre 50 volte la dose umana (> 300 mg/kg), che ha prodotto concentrazioni plasmatiche $\geq$ 200 mg/l (più di 40 volte il livello terapeutico), sono state osservate aritmie ventricolari non fatali reversibili. È noto che i chinoloni inducono lesioni nella cartilagine delle articolazioni sinoviali maggiori negli animali in accrescimento. La più bassa dose orale di moxifloxacina che ha causato tossicità articolare nei cani giovani era quattro volte la massima dose terapeutica raccomandata di 400 mg (assumendo un peso corporeo di 50 kg) in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche da due a tre volte superiori a quelle che si raggiungono alla dose terapeutica massima. Dalle prove tossicologiche nel ratto e nella scimmia (somministrazioni ripetute fino a 6 mesi) non è emerso un rischio di tossicità oculare. Nel cane, alte dosi orali ($\geq$ 60 mg/kg), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche $\geq$ 20 mg/l, hanno provocato modificazioni dell'elettroretinogramma e, in casi isolati, atrofia della retina. Gli studi sulla riproduzione eseguiti nel ratto, nel coniglio e nella scimmia indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacina attraverso la placenta. Gli studi nel ratto (p.o. ed e.v.) e nella scimmia (p.o.) non hanno fornito prove di teratogenicità o di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di moxifloxacina. Nei feti di coniglio, si è osservato un modesto aumento di incidenza di malformazioni vertebrali e costali, ma solo a un dosaggio (20 mg/kg e.v.) che era associato a grave tossicità materna. Si è riscontrato un aumento nell'incidenza di aborti nella scimmia, a concentrazioni plasmatiche corrispondenti a quelle terapeutiche nell'uomo. Nel ratto, a dosi pari a 63 volte la dose massima raccomandata in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche nell'intervallo della dose terapeutica per l'uomo, sono stati osservati riduzione del peso fetale, incremento della perdita prenatale, lieve incremento della durata della gravidanza ed aumento dell'attività spontanea in alcuni discendenti di entrambi i sessi. **6. Informazioni farmaceutiche. 6.1. Lista degli eccipienti.** Cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, magnesio stearato. Le compresse sono laccate con una miscela di ipromellosa, macrogol 4000, ferro ossido giallo (E172) e titanio diossido (E171). **6.2. Incompatibilità.** Nessuna nota. **6.3. Validità.** 36 mesi. **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.** Blister di polipropilene/alluminio: conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale. Blister di alluminio/alluminio: nessuna particolare modalità di conservazione. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Blister di polipropilene incolore o bianco opaco/alluminio in astuccio di cartone. Sono disponibili confezioni da 5, 7 e 10 compresse film-rivestite. Confezioni da 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (5x16), o 100 (10x10) compresse fim-rivestite. **6.6. Istruzioni per l'uso.** Nessuna. **7. Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio.** Innova Pharma S.p.A. – Via M. Civitali, 1 – 20148 Milano. **8. Numero dell'Autorizzazione all'immissione in commercio.** 5 cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564017/M; 7 cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564029/M; 10 cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564031/M; 25 (5x5) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564043/M; 50 (5x10) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564056/M; 70 (7x10) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564068/M; 80 (16x5) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564070/M; 100 (10x10) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564082/M. **9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione.** 13 giugno 2000. **10. Data di revisione (parziale) del testo.** Dicembre 2003.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 160 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 4,5 microgrammi/inalazione. Symbicort 160/4,5 microgrammi/inalazione fornisce quantità di budesonide e di formoterolo pari a quelle fornite dai corrispondenti monocomposti Turbohaler, precisamente 200 microgrammi/inalazione di budesonide (dose erogata) e 6 microgrammi/inalazione di formoterolo (dose erogata), quest'ultima indicata sulle confezioni come 4,5 microgrammi/inalazione (dose inalata).

Formoterolo INN è noto anche come formoterolo BAN. Per gli eccipienti vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche **Asma** Symbicort è indicato nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

– pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2 agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno".

o

– pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2 agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva Indicato nel trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva severa (FEV_1 <50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione **Asma** Symbicort non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. La dose dei componenti di Symbicort è individuale e deve essere adattata alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un dosaggio diverso da quello disponibile in associazione nell'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di beta-agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati. **Dosi raccomandate** *Adulti (dai 18 anni in su):* 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 4 inalazioni 2 volte al giorno. *Adolescenti (12-17 anni):* 1-2 inalazioni due volte al giorno. I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico in modo da mantenere un dosaggio ottimale regolato al livello più basso terapeuticamente efficace. Raggiunto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, si potrebbe provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Symbicort una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in terapia di mantenimento. *Bambini (da 6 anni in su):* per i bambini da 6 a 11 anni è disponibile una formulazione a dosaggio inferiore. **Bronco-pneumopatia cronica ostruttiva Dosi raccomandate** *Adulti:* 2 inalazioni 2 volte al giorno. *Speciali gruppi di pazienti:* non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort nei pazienti con danno epatico o renale. Essendo budesonide e formoterolo eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica. **Istruzioni per il corretto uso del Turbohaler:** Il Turbohaler è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.

NOTA: è importante istruire il paziente a:

- leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione;
- inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che la dose ottimale giunga ai polmoni;
- non espirare mai attraverso il boccaglio;
- sciacquare la bocca dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni a livello orofaringeo.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso del Turbohaler a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità (allergia) a budesonide, formoterolo o lattosio inalato.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se eccedono nelle dosi raccomandate dell'associazione fissa, si deve richiedere un parere medico. Un ricorso crescente ai broncodilatatori "al bisogno" indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia antiasmatica. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o della broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi o di accompagnarla ad una terapia anti-infiammatoria sistemica, quale un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort nel trattamento di attacchi di asma acuto. Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio broncodilatatore a rapida azione. Si deve ricordare ai pazienti di assumere Symbicort tutti i giorni secondo prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. La terapia non deve essere iniziata durante una riacutizzazione. Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante dopo l'assunzione. In tale situazione Symbicort deve essere sospeso, si deve rivalutare la terapia impostata e, se necessario, istituire una terapia alternativa. Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono soppressione surrenale, ritardo nella crescita di bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di un pneumologo pediatra. Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento. Devono essere presi in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate. Se la crescita è rallentata e per ridurre al minimo il rischio di possibili effetti sistemici, è importante riconsiderare la terapia in atto e ridurre la dose del corticosteroide inalatorio a quella minima necessaria per il mantenimento di un efficace controllo. Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Symbicort. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale. Nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Possono essere a rischio anche i pazienti che in passato hanno richiesto terapia di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria. In periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione deve essere presa in considerazione una copertura supplementare con corticosteroide per via sistemica. Per ridurre al minimo il rischio di infezione da Candida a livello orofaringeo si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca dopo ogni inalazione. Il trattamento concomitante con ketoconazolo o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedi paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Symbicort deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri severi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca severa. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc poiché il formoterolo può indurne un prolungamento. Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di $beta_2$-agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con $beta_2$-agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei $beta_2$-agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile (che necessita di un uso variabile di broncodilatatori di emergenza), nell'asma severo acuto (poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia) e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di effetti collaterali da ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico. Come per tutti i $beta_2$-agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici. Symbicort contiene lattosio (<1 mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione **Interazioni farmacocinetiche** Ketoconazolo 200 mg somministrato 1 volta/die aumenta di circa 6 volte i livelli plasmatici di budesonide somministrata contemporaneamente per via orale (dose singola di 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato a distanza di 12 ore dalla budesonide, la concentrazione di questa risultava aumentata in media di 3 volte. Non sono disponibili dati relativamente alla budesonide somministrata per via inalatoria ma se ne possono attendere evidenti aumenti dei livelli plasmatici. Non essendo disponibili dati circa il dosaggio da raccomandare, l'associazione dei due farmaci deve essere evitata. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo intercorrente tra la somministrazione di ketoconazolo e di budesonide deve essere il più lungo possibile. Deve essere anche presa in considerazione una riduzione della dose di budesonide. Altri potenti inibitori del CYP3A4 possono aumentare in modo evidente i livelli plasmatici di budesonide. **Interazioni farmacodinamiche** I beta-bloccanti possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazina, antistaminici (terfenadina), inibitori delle monoamino ossidasi e antidepressivi triciclici possono prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tirossina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei $beta_2$-simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, possono scatenare crisi ipertensive. Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici può avere un potenziale effetto additivo. L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi di digitale. Non sono state osservate interazioni di budesonide con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma.

4.6 Gravidanza e allattamento Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente a donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva nell'animale inerenti la somministrazione della associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione nell'ani-

male formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedi paragrafo 5.3). I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi condotti nell'animale i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedi paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante nel caso delle dosi raccomandate per l'uomo. Studi nell'animale, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glicocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di: crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glicocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori. Durante la gravidanza Symbicort deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma. Non è noto se formoterolo o budesonide passino nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort a donne durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

4.7 ***Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari*** Symbicort ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 ***Effetti indesiderati*** Poiché Symbicort contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili della terapia con beta$_2$-agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. In uno studio clinico di 3 anni con budesonide nella broncopneumopatia cronica ostruttiva si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6% in confronto al gruppo placebo che ha riportato una frequenza del 4% e del 3% (rispettivamente p<0,001 e p<0,01). Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito:

Comuni (>1/100 <1/10)	*Sistema nervoso centrale:*	Cefalea
	Sistema cardiovascolare:	Palpitazioni
	Sistema muscoloscheletrico:	Tremori
	Vie respiratorie:	Infezioni da Candida del tratto orofaringeo lievi irritazioni della gola, tosse, raucedine
Non comuni (>1/1.000 <1/100)	*Sistema cardiovascolare:*	Tachicardia
	Sistema muscoloscheletrico:	Crampi muscolari
	Sistema nervoso centrale:	Stati d'ansia, irrequietezza, nervosismo, nausea, vertigini, disturbi del sonno
	Cute:	Ecchimosi
Rari (>1/10.000 <1/1000)	*Cute:*	Esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema
	Vie respiratorie:	Broncospasmo
	Alterazioni metaboliche:	Ipopotassiemia
	Sistema cardiovascolare:	Fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
Molto rari (<1/10.000)	*Alterazioni metaboliche:*	Iperglicemia, segni o sintomi degli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi (compresa ipofunzionalità della ghiandola surrenale)
	Disturbi psichiatrici:	Depressione, disturbi del comportamento (soprattutto nei bambini)
	Sistema nervoso centrale:	Disturbi del gusto
	Sistema cardiovascolare:	Angina pectoris, variazioni della pressione arteriosa

Come con altre terapie inalatorie, in casi molto rari si può verificare broncospasmo paradosso (vedi paragrafo 4.4). Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi alte prescritte per periodi prolungati (vedi paragrafo 4.4). Il trattamento con beta-2 agonisti può risultare in un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e corpi chetonici.

4.9 ***Sovradosaggio*** Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei beta$_2$-agonisti adrenergici: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza. Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale. In caso di sospensione della terapia con Symbicort a causa di un sovradosaggio del formoterolo (componente dell'associazione) si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE ***5.1 Proprietà farmacodinamiche*** Gruppo farmacoterapeutico: Adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie Classificazione ATC: R03AK07 **Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici** Symbicort contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. I meccanismi d'azione delle due sostanze sono discussi di seguito. ***Budesonide*** Budesonide, somministrata per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotata di attività antiinfiammatoria glucocorticoide a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle riacutizzazioni dell'asma, con minori effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile di tale effetto antinfiammatorio, non è noto. ***Formoterolo*** Formoterolo è un agonista selettivo beta$_2$-adrenergico che produce rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore si esercita rapidamente entro 1-3 minuti dall'inalazione e ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. ***Symbicort*** **Asma** Negli studi clinici negli adulti, l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di Symbicort era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo. In uno studio pediatrico di 12 settimane, 85 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con SymbicortMite (2 inalazioni da 80/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) che ha migliorato la funzionalità polmonare ed è stato ben tollerato.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva severa è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e la frequenza di esacerbazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni). La mediana del FEV_1 all'inclusione negli studi era il 36% del normale. Il numero medio di esacerbazioni/anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con Symbicort rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo Symbicort (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Symbicort non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV_1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche **Assorbimento** Symbicort e i monoprodotti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione di Symbicort rispetto ai monocomposti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazione farmacocinetica tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoprodotti o in quanto Symbicort. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite Turbohaler variava dal 32 al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Formoterolo per via inalatoria viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite Turbohaler variava dal 28 al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata. **Distribuzione e metabolismo** Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6beta-idrossi-budesonide e 16alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide. **Eliminazione** La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8 al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1.4 l/min) e l'emivita terminale è in media 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1.2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore. La farmacocinetica di budesonide o di formoterolo in pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica. ***5.3 Dati preclinici di sicurezza*** La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione nell'animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche) . Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione nell'animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ***Lista degli eccipienti*** Lattosio monoidrato (contenente proteine del latte)

6.2 ***Incompatibilità*** Non pertinente.

6.3 ***Validità*** 2 anni.

6.4 ***Speciali precauzioni per la conservazione*** Non conservare al di sopra di 30 °C. Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 ***Natura e contenuto del contenitore*** Turbohaler è un inalatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'inalatore è bianco con una ghiera rotante di colore rosso ed è costituito da diversi materiali plastici (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Ogni inalatore contiene 60 dosi o 120 dosi. In ogni confezione secondaria vi sono 1, 2, 3, 10 o 18 inalatori. Non tutte le confezioni sono disponibili in commercio.

6.6 ***Istruzioni per l'uso*** Non vi sono requisiti particolari

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta, Via F. Sforza Basiglio (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 Turbohaler da 120 dosi: A.I.C. 035194063/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2001

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2004

BIBLIOGRAFIA

1)Aalbers R et al – Curr Med Res Opin 2004; 20 (2): 225-240. 2) Calverley PM et al – Eur Respir J 2003; 22: 912-919. 3) Szafranski W et al – Eur Respir J 2003; 21 (1): 74-81. 4) Egede F et al – Eur Respir J 2002; 20 (Suppl 38): 242s. Abs P1574 and Poster.

I motivi per iscriversi all'ACCP

Cosa significa essere un Membro dell'American College of Chest Physicians

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in "chest medicine". CHEST infatti offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica. L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (ACCP) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in "chest medicine". In questi anni l'ACCP si è confermata come la fonte mondiale più importante ed autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di continuo aggiornamento medico garantiscono ai membri dell'ACCP un'informazione aggiornata sui progressi della ricerca e della pratica clinica. I 16.000 membri dell'ACCP costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono ad un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians, può:

- ricevere CHEST, il giornale più letto nel mondo dai broncopneumologi*;
- partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati dall'ACCP, utilizzare programmi educazionali e consultare il sito Web disponibile 24 ore su 24;
- ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di self-assessment e tutte le iniziative editoriali dell'ACCP;
- partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, "sleep medicine", rianimazione e terapia intensiva, "home care", ecc;
- leggere il proprio nome nella "Directory" e nei "Referral Guides" dei Membri dell'ACCP disponibili su supporto cartaceo e on-line;
- ricevere "ChestSoundings" pubblicazione trimestrale dei membri e "Pulmonary Perspectives" pubblicazione scientifica dell'ACCP;
- accedere al sito Web dell'ACCP che informa tempestivamente on-line sul Congresso Mondiale Virtuale delle Malattie Toraciche, sulle linee guida di pratica clinica e altro (www.chestnet.org).

* Tariffe speciali per Membri Alleati

www.chestnet.org

I vantaggi di essere iscritti all'ACCP

Essere membro dell'ACCP vuol dire impegno, partecipazione e interazione quotidiane con la comunità mondiale di Pneumologia, con grandi vantaggi per la nostra formazione individuale e la crescita culturale della nostra disciplina.

Matteo Sofia, MD, FCCP, Napoli

Un'occasione per essere in contatto con i migliori specialisti nel campo delle malattie del torace ed aggiornarsi in tempo reale; un ambiente scientifico di alto profilo in grado di indirizzare la nostra pratica clinica verso il futuro.

Federico Venuta, MD, FCCP, Roma

Sono membro dell'ACCP dal 1996. L'affiliazione mi ha permesso di condividere irrinunciabili benefici: la disponibilità di sempre nuove informazioni direttamente collegate alla soluzione dei problemi clinici, un aggiornamento realmente continuo e non episodico, casuale, opportunistico. Un sempre maggiore interesse nei confronti del Capitolo Italiano da parte anche di giovani pneumologi può contribuire in maniera determinante alla crescita di una comunità scientifica motivata e partecipe.

Giuseppe Montesano, MD, FCCP, Matera

Essere membro affiliato ACCP mi ha consentito di ricevere uno dei più ricchi ed autorevoli giornali di malattie toraciche CHEST, di avere accesso via Web a tutti i numeri pubblicati, di ricevere i cd interattivi CME, nonché di far parte dei network scientifici, il tutto per una cifra irrisoria. Consiglio a tutti i colleghi specializzandi di approfittarne per avere a disposizione uno strumento scientifico di qualità che aiuti la loro formazione e li introduca alla comunità scientifica.

Stefano Picciolo, MD, Membro Affiliato ACCP, Messina

Gli iscritti internazionali* all'ACCP

Fellow o Membro Internazionale

L'iscrizione a candidato come *Fellow o Membro Internazionale*, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa $174 all'anno.

Membro Affiliato

Uno specializzando in "chest medicine" (broncopneumologia, cardiologia, critical care, ecc.), può candidarsi come Membro Affiliato. L'iscrizione, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa $48 all'anno per la durata della sua specializzazione e per i due anni successivi. Al termine di questo periodo l'iscrizione avviene come Fellow o Membro.

Membro Alleato

Infermieri, fisioterapisti e amministratori, specializzati in "chest medicine", possono candidarsi come Membri Alleati (internazionali) al costo di $60 all'anno.
Per i Membri Alleati l'abbonamento a CHEST costa $84 all'anno.

* Stati Uniti e Canada esclusi.